



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

EFEITO DOS NUTRIENTES SOBRE A FISIOLOGIA CARDIOVASCULAR

Trabalho submetido por
André S. Dias
Para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

EFEITO DOS NUTRIENTES SOBRE A FISIOLOGIA CARDIOVASCULAR

Trabalho submetido por

André S. Dias

Para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por

Prof. Doutora Véronique Harrington Sena

Setembro de 2019

Dedico:

Lá onde a liberdade do que é justo me foi tirado!

Lá aonde rejuvenesci pois uma etapa foi ousada...

“Corpo renascido

canção.

Toco-te e respiras

sangue do meu sangue.”

“Cantando é como se dissesse: estou aqui.

Cantando eu nego o que me nega

acto de amor

coração perpendicular ao tempo.”

“Cantando é como se dissesse: estou aqui

na multidão que está dentro de mim.

Recuso a morte cantado

recuso a solidão.”

“Canção casa do mundo

viagem do homem para o homem

meu pedaço de pão rosa de maio

criança a rir na madrugada.”

“Lá onde a liberdade foi assassinada

os teus cavalos livres levarás

e a espada refulgente

levarás o teu sol canção.”

“Folha a folha desfolhada

folha a folha renascida

assim tu és canção:

viagem do homem para o homem.”

Extracto de um poema.

AUTOR: Manuel Alegre; Praça da Canção.

À minha orientadora, Prof. Doutora Véronique Harrington Sena, pela sua relevante ajuda e Excepcional Orientação e Motivação, que me facilitou a conclusão do meu trabalho.

À Dr.^a Manuela Hortas da Silva Pacheco, pelas facilidades logísticas que me proporcionou, e me ajudou para que me actualizasse nesta Nobre Profissão...

Aos diversos Professores que me esclareceram as muitas dúvidas sobre a sua elaboração e estrutura, aquém e além da faculdade...

Aos Professores que me ministraram no Curso...

Aos meus Amigos em que deveras vezes reflecto...

Aos citados uns colossais, agradecimentos, um desmedido bem-haja!

1 - Resumo:

Em Portugal, as doenças cardiovasculares representam cerca de 1/3 dos óbitos. Esta monografia tem como objetivo de descrever a fisiologia do sistema cardiovascular, a sua fisiopatologia e os riscos atualmente descritos para as principais doenças cardiovasculares. As principais terapêuticas farmacológicas são também abordadas. Contudo, como a alimentação é um fator modificável de risco, sobretudo a ingestão de lípidos, será dedicado uma parte deste trabalho a estes macronutrientes e seus riscos / benefícios no sistema cardiovascular.

Palavras-chave: Doença cardíaca coronária; Nutrição clínica; Risco Global Cardíaco; Ácidos gordos polinsaturados ómega 3, Ácidos gordos polinsaturados ómega 6.

2 - Abstract:

In Portugal the cardiovascular diseases account for about 1/3 of death. The objective of this monograph is to describe the physiology of cardiovascular system, and its physiopathology and the risks currently described for major cardiovascular diseases.

The main pharmacologic therapeutics are also presented. However, as diet is a modifiable risk factor, especially lipid intake, a part of this work will be devoted to these macronutrients and their risk benefits on the cardiovascular system.

Key words: Coronary heart disease; Clinical nutrition; Overall cardiovascular risk; PUFAs n-3; PUFAs n-6.

3 - Índice geral:	
1 - Resumo:	1
2 - Abstract:	3
3 - Índice geral:	5
4 - Índice de Figuras:	7
5 - Índice de Tabelas:	9
6- Lista de Abreviaturas:	11
7- Glossário:	13
I - Introdução:	15
II - Fisiologia do Sistema Cardiovascular:	17
1. Coração:	17
2. Sistema vascular:	18
III - Fatores de risco de desenvolvimento de Patologia:	21
1. Introdução:	21
2. Avaliação do risco cardiovascular:	21
IV - Fisiopatologia:	25
1. Etiologia das doenças cardiovasculares:	25
1.1. Hipertensão Arterial:	25
1.2. Aterosclerose:	27
1.3. Dislipidemia:	28
2. Patologia:	32
2.1. Doença isquêmica do coração:	32
2.2. Insuficiência cardíaca (IC):	32
2.3. Arritmia cardíaca:	33
2.4. A morte súbita cardíaca (SCD):	33
2.5. Acidente vascular cerebral:	33
V - Terapêuticas Farmacológicas e não Farmacológicas:	35
1. Terapêuticas farmacológicas:	35

1.1. Anti-hipertensores:	35
1.2. Anticoagulantes e antitrombóticos:	37
1.3. Fármacos que modificam os lípidos:	39
2. Terapêuticas não farmacológicas:.....	40
2.1. Introdução:.....	40
2.2. A obesidade e seus fatores associados:.....	41
2.3. Nutrição e risco cardiovascular:	42
2.4. Lípidos:	43
2.4.1. Ácidos gordos monoinsaturados:.....	43
2.4.2. Ácidos gordos Polinsaturados:	43
2.4.3. Ácidos gordos Ω -3:	44
2.4.4. Ácidos Gordos Ω -6:.....	46
2.4.5. Ácido Gordo linoleico Ω -6 conjugado:	47
2.4.6. Ácidos gordos saturados:.....	48
2.4.7. Ácidos Gordos trans:	50
2.5. Efeitos das fibras no sistema cardiovascular:	53
VI - Conclusão:.....	55
VII – Referências Bibliográficas:	57
VIII - Anexos:.....	65

4 - Índice de Figuras:

Figura 1: A cavidades cardíacas e válvulas; B: sistema cardionector adaptado de Scanlon & Sanders.(2007)	18
Figura 2: Representação esquemática do sistema circulatório (Marieb & Hoehn, 2007)...	19
Figura 3: Interações de diversos fatores no risco cardiovascular adaptado a partir de Lima et al.(2013)	23
Figura 4: Pressão arterial numa população adolescente portuguesa (Silva & Almeida, 2013).....	26
Figura 5: Representação esquemática de uma artéria coronária normal e uma artéria com desenvolvimento do ateroma (Grech, 2003).....	28
Figura 6: Classificação das lipoproteínas de acordo com a densidade e tamanho (Feingold & Grunfeld, 2018).....	30
Figura 7: Alimentação e risco de doenças cardiovasculares adaptado de Kwok et al. (2019)	42
Figura 8: Alguns tipos de ácidos gordos adaptado de Benjami et al. (2015).	44
Figura 9: Esquematização do impacto da substituição calórica de sfas por outros nutrientes adaptado de Sacks et al. (2017).	53

5 - Índice de Tabelas:

Tabela I. Risco cardiovascular absoluto global estratificado (Williams et al., 2018)....	22
Tabela II. Classificação da pressão arterial em ambiente de trabalho e em consultório....	
(Williams et al., 2018).....	25
Tabela III. Classificação das lipoproteínas de acordo com a densidade e tamanho.....	
(Feingold & Grunfeld, 2018).....	29
Tabela IV. Contra-indicações das classes de medicamentos anti-hipertensores (Williams et al., 2018).	37
Tabela V. Valores de referência da circunferência abdominal para a obesidade em diversas etnias (Catapano et al., 2016).....	41

6- Lista de Abreviaturas:

AA: Aminoácidos

ALA: Ácido α linolénico - *α -Linolenic Acid*

AIT: Acidente Isquêmico Transitório

ARA II: Antagonista dos Recetores da Angiotensina II

AVC: Acidente Vascular Cerebral

CLA: Ácido Gordo linoleico Ω -6 conjugado - Conjugated Linoleic Acid

DC: Débito Cardíaco

DCV: Doença Cardiovascular - *Cardiovascular disease*

DHA: Ácido docosa-hexaenóico - *Docosahexaenoic Acid*

IECA: Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina

EAM: Enfarte Agudo do Miocárdio

EFSA: Autoridade europeia para a segurança alimentar - *European Food Safety*

Authority

EPA: Ácido eicosapentaenóico - *EicosaPentaenoic Acid*

FAO: Organização para a alimentação e agricultura - *Food And Agriculture Organization*

FC: Frequência Cardíaca

HDL: Lipoproteína de alta densidade - *High Density Lipoprotein*

HMG COA: -3-Hidroxi-3-MetilGlutaril-Coenzima A redutase

IMC: Índice de Massa Corporal - *Body mass index*

LA: Ácido linoleico - *Linoleic Acid*

LDL: Lipoproteína de baixa densidade - *Low Density Lipoprotein*

MUFAs: Ácidos gordos monoinsaturados - *Monounsaturated Fatty Acids*

OMS: Organização Mundial da Saúde

PUFAs: Ácidos Gordos Polinsaturados - *Polyunsaturated Fatty Acids*

RCT: Ensaios clínicos aleatórios - *Randomized Controlled Trial*

RPT: Resistência periférica total

SCORE: *Systematic Coronary Risk Evaluation*

SCD: Morte súbita cardíaca - *Sudden Cardiac Death*

SFAs: Ácidos gordos saturados - Saturated fatty acids

SCFA: Ácidos gordos de muita curta cadeia - *Short-Chain Fatty Acids*

TFAs: Ácidos gordos trans -*Trans Fatty Acids*

TFG: Taxa de Filtração Glomerular

VLDL: Lipoproteína de muita baixa densidade - *Very Low Density Lipoprotein.*

VRN: Valor de Referência do Nutriente

Vs: Volume sistólico

7- Glossário:

Prevenção primária de doenças cardiovasculares: Tomar medidas antes que a doença ocorra e deve ser aplicada as pessoas assintomáticas sem qualquer tipo de diagnóstico de doença cardiovascular.

Prevenção secundária de doenças cardiovasculares: destinada aos indivíduos que apresentam fatores de risco para esta doença. O objetivo é identificar, e, se necessário, tratar essas pessoas e evitar que a doença e os sintomas avancem afim de evitar maior complicação.

Doença arterial coronária: presença visível de um estreitamento da artéria (classificável caso seja superior a 20 % de estenose) em pelo menos um dos 15 ramos da artéria coronária (ramificações).

Miocardite: inflamação do músculo cardíaco.

Stress oxidativo: caso o organismo não consiga lidar com o excesso de radicais livres ou peróxidos do género H_2O_2 que são altamente reativos e que danificam os componentes celulares como proteínas, lípidos, DNA do organismo por falta de agentes redutores, como o NADPH. Em humanos, o stress oxidativo encontra-se ligado a diversas doenças como a doença de Alzheimer, a aterosclerose.

I - Introdução:

As doenças cardiovasculares são uma das principais causas de morte, e representaram mundialmente por ano 17,3 milhões de óbitos (Sacks et al., 2017). Em Portugal representavam em 2015, 29,7% das mortes totais (Pordata, 2017) e que correspondeu a um encargo com os fármacos do SNS de 316. 852 832 € (Direção-Geral da Saúde, 2017).

Numerosos são os fármacos que atuam para estas doenças tais como os anti-hipertensores, os fármacos da classe dos antidiislipidémicos ou da classe dos anticoagulantes e antitrombóticos.

A alimentação parece ter um papel essencial na doença cardiovascular. Contudo, mesmo se atualmente existe bastante informação, é difícil aos cidadãos distinguir informação isenta e de fácil compreensão fornecida por autoridades independentes e credíveis, devendo o Estado assumir um papel importante nesta matéria e definir atividades e iniciativas que facilitem o acesso por parte do cidadão a informação de qualidade para uma escolha informada.

Esta monografia pretende realizar uma revisão atualizada sobre as doenças cardiovasculares, a sua fisiopatologia e os seus mecanismos subjacentes. Serão abordados os fármacos mais prescritos, mas será sobretudo desenvolvido o importante papel da nutrição na sua prevenção.

Para elaboração desta monografia, procedeu-se a pesquisas bibliográficas na internet, utilizando as bases de dados da PubMed, com as seguintes palavras chave: Doença cardíaca coronária; Nutrição clínica, Risco Global Cardíaco, Ácidos gordos polinsaturados ómega 3, Ácidos gordos polinsaturados ómega 6.

II - Fisiologia do Sistema Cardiovascular:

1. Coração:

O coração é constituído de duas bombas: bomba direita e bomba esquerda. A bomba direita recebe sangue venoso das veias cave superior e inferior (circulação sistémica) e do seio coronário (circulação coronária) e o bombeia via as artérias pulmonares para os pulmões onde o sangue liberta dióxido de carbono (CO_2) e se enriquece em oxigénio (O_2). Este sangue tornado arterial é recebido pela bomba esquerda pelas veias pulmonares e enviado na circulação sistémica a todos os tecidos pela aorta. O coração tem seu próprio sistema circulatório, a circulação coronária, cuja origem anatómica é a raiz da aorta que assegura não só o aporte de nutrientes e oxigénio para o tecido cardíaco importante para o seu funcionamento mas também o transporte dos produtos do seu metabolismo. Uma deficiência das bombas cardíacas ou de sua circulação afetará todos os tecidos.

Cada bomba é dividida em duas cavidades: aurícula e ventrículo (Fig. 1A). Para assegurar que a passagem de sangue flua em sentido único, o coração possui válvula entre aurícula e ventrículo chamada válvula auriculoventricular (válvula tricúspide para o coração direito e válvula mitral para o esquerdo) (Fig. 1A). O fluxo sanguíneo entre ventrículo e artéria, é dependente da abertura ou fecho da válvula semi-lunar, chamada válvula pulmonar para o coração direito e válvula aórtica para a bomba esquerda. A abertura/fecho das válvulas cardíacas é dependente do estabelecimento de diferença de pressão entre as câmaras cardíacas que aumenta durante a contração (sístole) ou diminui durante o relaxamento (diástole) do miocárdio. A espessura do miocárdio é maior no ventrículo esquerdo por ter de ultrapassar uma pressão maior na circulação sistémica.

As duas bombas contraem simultaneamente e asseguram em situações de repouso o fornecimento de cerca de 5,25 L de sangue venoso por minuto aos pulmões para enriquecê-lo em O_2 e empobrecê-lo em CO_2 . A mesma quantidade de sangue arterial será enviada na circulação sistémica pela bomba esquerda aos tecidos do organismo. Esta quantidade é definida como o débito cardíaco (DC) expresso em L/min: quantidade de sangue bombeada por unidade de tempo, que será dependente do volume ejetado a cada batimento chamado volume sistólico (V_s) e da frequência cardíaca (FC).

À parte das células musculares cardíacas, o coração contém outros tipos de células que asseguram a sua automaticidade e ritmicidade. Estas formam o sistema cardionector (Fig. 1B) constituído de células *pace-maker* ou células marca-passo (nódulo sinoauricular e aurículo ventricular) que determinam a frequência cardíaca e de células condutores (feixe de Hiss e rede de Purkinje) que permitam a condução dos impulsos as células musculares cardíacas essenciais para a sua contração. Alterações do funcionamento do sistema cardionector, do musculo cardíaco ou das válvulas terá consequência sobre o débito cardíaco (Barrett, Barman, Brooks, & Yuan, 2019).

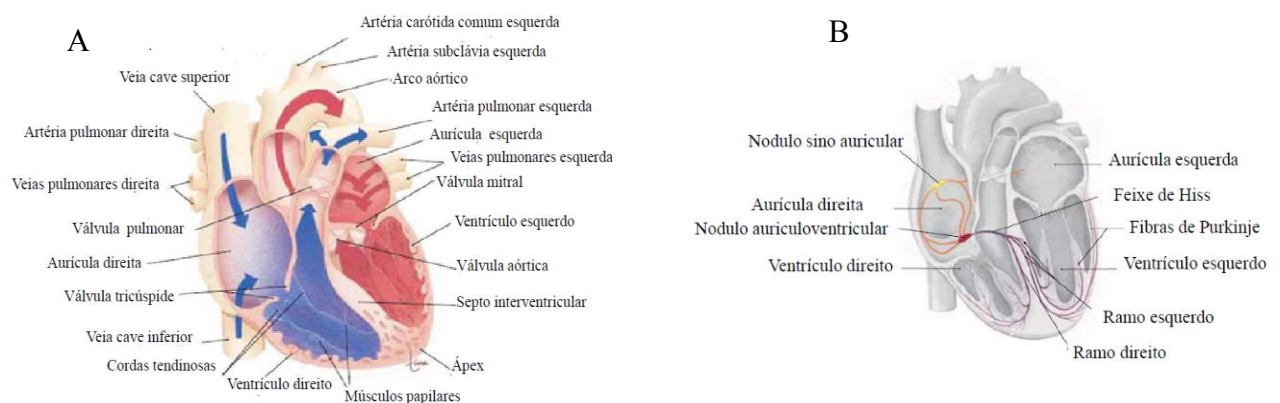


Figura 1: A Cavidades cardíacas e válvulas; B: Sistema cardionector. Adaptado de Scanlon & Sanders, (2007) ■ sangue venoso; ■ sangue arterial.

2. Sistema vascular:

O sistema circulatório que representa cerca de 100 000 kms no organismo humano é constituído de diversos tipos de vasos: aorta, artérias elásticas, artérias musculares, arteríolas, capilares, vénulas e veias (Fig. 2). As paredes dos vasos são constituídas de endotélio (túnica interna), túnica media (sobretudo rica em fibras elásticas e ou musculares), túnica externa ou adventícia (sobretudo rica em tecido conjuntivo). A presença e a espessura destas três túnicas varia em função dos vasos. Os capilares são particulares porque só têm células endoteliais. Estas células podem responder à alterações do fluxo sanguíneo, ao estiramento, são fontes de substâncias múltiplas, como por exemplo mediadores inflamatórios, substâncias vaso ativas, mediadores implicados nos processos de coagulação como antiagregante plaquetário.

As fibras elásticas da túnica média e externa conferem ao vaso a capacidade de se deformar quando aumenta a pressão durante a ejeção do sangue aquando da sístole e

retornar ao seu calibre original durante a diástole. Assim, o fluxo descontínuo de sangue devido às fases do ciclo cardíaco se torna contínuo no sistema circulatório. Pelo seu papel importante, as artérias elásticas estão localizadas mais perto do coração. Uma alteração da elasticidade dos vasos terá consequência sobre a circulação.

As células musculares lisas dos vasos determinam o diâmetro do vaso que diminui quando elas contraem (vasoconstrição) e aumenta quando relaxem (vasodilatação). A alteração do diâmetro do vaso depende de múltiplos controles como o sistema nervoso autônomo, hormonas e fatores produzidos localmente. As artérias de tipo muscular controlam sobretudo a quantidade de sangue distribuída a cada órgão, por isso são mais afastadas do coração. Contudo, os vasos com maior proporção de fibras musculares lisas são as arteríolas.

Todos estes vasos opõem resistência à passagem de sangue. O conjunto das resistências do sistema circulatório determina a resistência periférica total (RPT).

Uma das características das veias é de ter uma parede fina que as permite deformarem-se facilmente e adaptarem-se ao volume de sangue (64% do volume total de sangue) mas também possuem válvulas para assegurar o retorno do sangue venoso à aurícula direita. A alteração das estruturas dos vasos é um fator de desenvolvimento das doenças cardiovasculares como descrito no parágrafo IV.1 (Barrett et al., 2019).

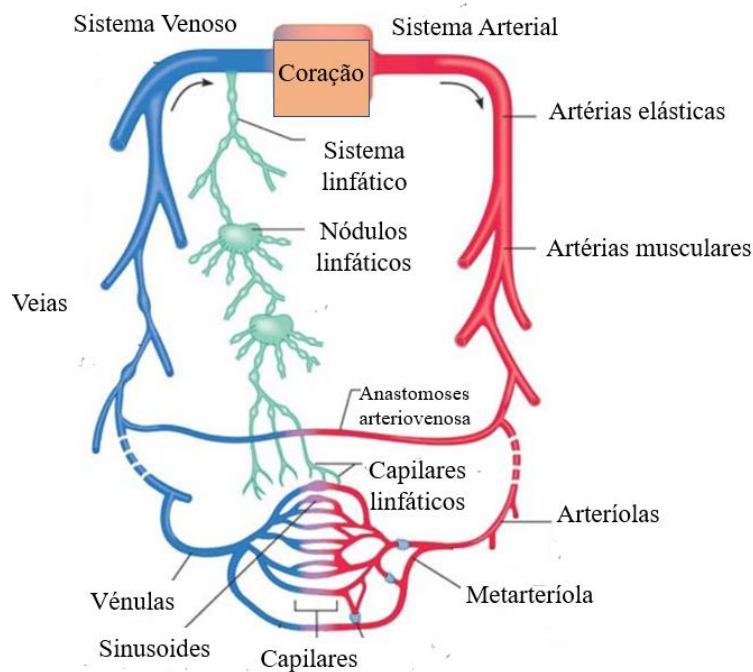


Figura 2: Representação esquemática do sistema circulatório (Marieb & Hoehn, 2007)
 ■: sangue venoso; ■: sangue arterial

III - Fatores de risco de desenvolvimento de Patologia:

1. Introdução:

A organização mundial da saúde (OMS), define as doenças cardiovasculares como um grupo de distúrbios cardíacos e/ ou vasculares. As patologias cardiovasculares são, em Portugal, as doenças que provocam mais óbitos (29,7% das morte totais em 2015). Contudo, estas têm vindo a diminuir. O enfarte agudo do miocárdio (EAM) e o acidente vascular cerebral (AVC) são as patologias mais frequentes e as suas principais causas são a hipertensão, aterosclerose e dislipidemias (Michas, Micha, & Zampelas, 2014; Direção-Geral da Saúde, 2017).

Na Europa, cada ano é previsto que 4 milhões de pessoas vão morrer por doenças cardiovasculares, 55 % de sexo feminino e 45% de sexo masculino. No entanto, na faixa etária abaixo dos 65 anos, a maior prevalência é no sexo masculino (Catapano et al., 2016).

Em Portugal, o numero de óbitos têm vindo a diminuir desde 1991, mas representou em 2015 uma taxa de mortalidade média de 168,7 por cada 100.000 habitantes sendo de 145,1 no sexo masculino e de 124,8 no sexo feminino (Direção-Geral da Saúde, 2017).

2. Avaliação do risco cardiovascular:

Em termos de prevenção primária, o SCORE, *Systematic Coronary Risk Evaluation* (determinado a partir de diversas variáveis) ajuda a determinar a probabilidade de vir a desenvolver eventos cardiovasculares (ver Anexo 1). Os parâmetros considerados são o sexo, a idade, a presença ou ausência de hábitos tabágicos, valor da pressão arterial sistólica, colesterolemia e o colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL) (Direcção Geral de Saúde, 2015; Catapano et al., 2016).

Em Portugal, bem como noutros países europeus, a avaliação do risco cardiovascular está direcionado para os indivíduos entre 40 e os 65 anos de idade e a duração do período temporal está definida para uma duração de 10 anos num contexto estritamente populacional (Direção Geral de Saúde, 2015). Esta estimacão do risco coronário (SCORE) foi dividida em 4 classes: muito alto, alto, moderado, baixo.

O risco cardiovascular muito alto abrange indivíduos portadores de doença cardiovascular aterosclerótica fundamentada ou comprovada, não relacionado com a zona do território vascular afetado. Segundo as diretivas europeias inclui: doentes com diabetes

mellitus tipo I ou II, e com pelo menos um dos fatores de risco cardiovascular e/ou a presença de lesão em órgãos alvos, tal como o rim detetada pela microalbuminúria: 30-300 mg / 24 horas; doente com doença renal crónica grau IV, com uma taxa de filtração glomerular (TFG) < 30 ml/min/1,73 m² (sendo o normal \pm 120 ml/min).

O risco cardiovascular alto é definido quando a resultado da tabela SCORE seja $\geq 5\%$ e <10 % em doentes com parâmetros de risco vascular isolado ou não, e que possam estar significativamente elevados como uma hipertensão arterial de grau III (ver Tabela II) ou dislipidemia familiar (ver capítulo IV. 1.3); doentes com diabetes *mellitus* de tipo I ou tipo II, mas sem outros fatores de risco CV ou lesões de órgão-alvo; doentes com doença renal crónica moderada e uma TFG entre 30 à 59 ml/min/ 1,73m².

O risco cardiovascular moderado será determinado em doente cuja avaliação SCORE esteja compreendida $\geq 1\%$ e < 5 e o risco CV baixo quando o individuo tem um resultado SCORE <1% (Direcção Geral de Saúde, 2015; Catapano et al., 2016). A gravidade do risco de doença cardiovascular correlacionado com a pressão arterial esta resumido na Tabela I.

Tabela I. Risco Cardiovascular absoluto global estratificado (Williams et al., 2018).

Fatores de Risco:	Pressão Arterial (mmHg)				
	Normal	Acima do normal	Hipertensão		
			Grau I	Grau II	Grau III
Ausente	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Alto
1-2	Baixo	Baixo	Moderado	Moderado a Alto	Alto
≥ 3	Baixo	Moderado a Alto	Moderado a Alto	Alto	Alto
Doentes com SM, DM, ou DOA	Moderado a Alto	Moderado a Alto	Alto	Alto	Alto a muitoAlto
DCV Diagnosticada, CKD sintomático	Muito Alto	Muito Alto	Muito Alto	Muito Alto	Muito Alto

SM: Síndrome Metabólico; DM: Diabetes *mellitus*; CKD: Doença Renal Crónica; DOA: Danificação de órgãos alvos.

Assim existem diversos fatores para o risco cardiovascular, alguns não variáveis, tais como a idade, hereditariedade, e o sexo. No entanto, outros, como o controlo da pressão arterial são passíveis de modificações como reduzindo o consumo do tabaco e/ou álcool, a má alimentação, por exemplo o excesso do uso de sal na alimentação, ou o sedentarismo (Lima, Machado, Teixeira, & Manuela, 2013). Estes fatores vão interagir com a doença

cardíaca isquémica tal como apresentado na (Fig. 3). Um estudo efetuado pelo organismo britânico *Nice Institute for Health Care and Excellence* demonstrou que uma redução em 1% do risco cardíaco, teria um impacto direto ao evitar 25.000 novos casos de incidência de doenças cardiovasculares traduzindo-se por impacto económico positivo de 40 milhões de euros por ano (Capewell et al., 2010; Catapano et al., 2016).

Pelo exposto é assim possível que as campanhas que têm havido, nomeadamente pela Direção geral da Saúde em Portugal, tenham possibilitado uma diminuição das doenças cardiovasculares nestes últimos anos conforme os dados demonstrados.

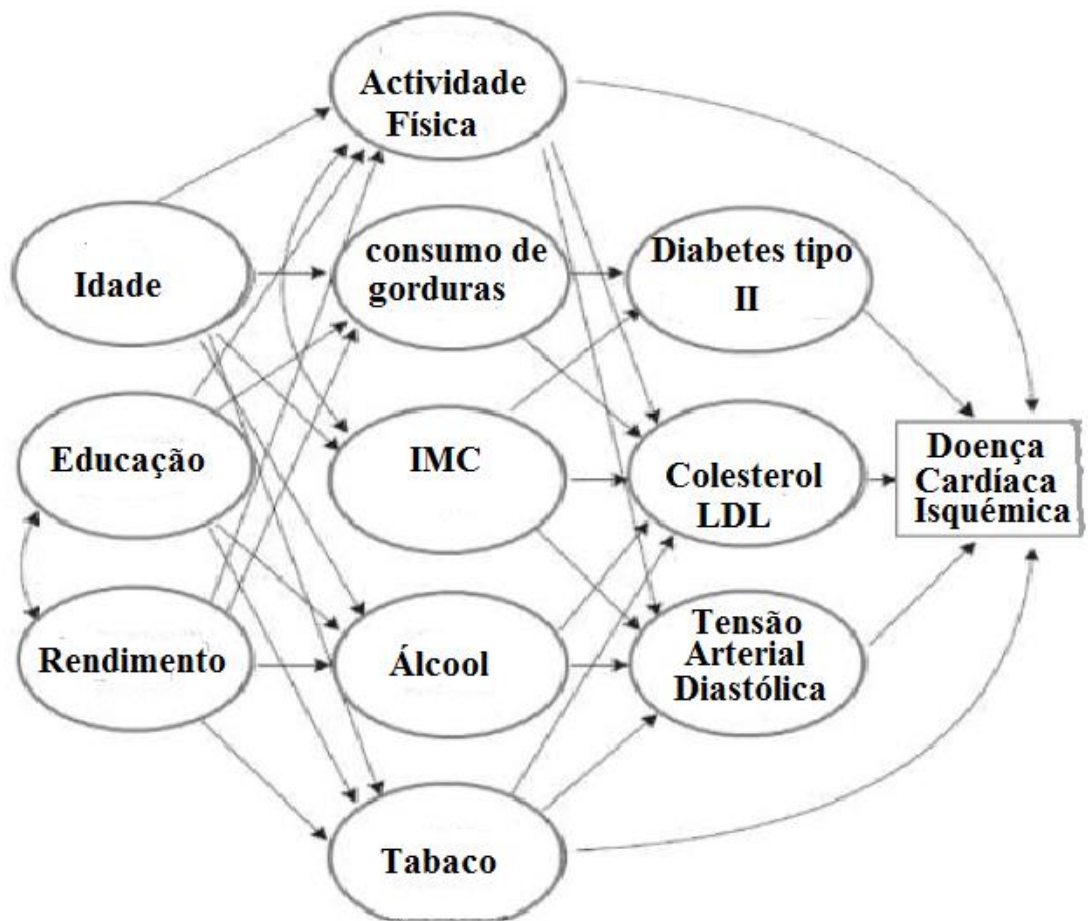


Figura 3: Interações de diversos fatores no risco cardiovascular adaptado a partir de Lima et al.(2013)

IV - Fisiopatologia:

1. Etiologia das doenças cardiovasculares:

A hipertensão arterial é uma doença com uma prevalência muito elevada associada, a longo prazo, ao aumento da incidência de novas doenças que poderiam ser evitadas (Direcção Geral de Saúde, 2013; Williams et al., 2018).

1.1. Hipertensão Arterial:

A pressão arterial depende do débito cardíaco e da resistência periférica total. Os valores considerados normais, atualmente, são de 120 mmHg (12 cmHg) para a pressão sistólica e 80 mmHg (8 cmHg) para a pressão diastólica (ver Tabela II). Em condições fisiológicas, estas pressões variam com a idade e outros fatores como estado emocional, sono, atividade física, etc. É importante obter do paciente um assentamento exato do valor da pressão arterial, no mínimo duas leituras em dois ou mais ocasiões, antes de considerar o indivíduo hipertenso (ver Tabela II) porque diversos fatores podem influenciar o seu valor (Direcção Geral de Saúde, 2013; Williams et al., 2018) como:

- Hipertensão de bata-branca;
- Doença concomitante;
- Substâncias ou fármacos hipertensores;
- Hipertensão secundária;
- Doente com as pernas cruzadas;
- Consumo, nos 30 minutos anteriores a medição, de tabaco ou café.

Tabela II. Classificação da Pressão Arterial em ambiente de trabalho e em consultório (Williams et al., 2018).

Categoria	Pressão Sistólica (cmHg)		Pressão Diastólica (cm Hg)
Ótima	< 12	e	< 8
Normal	12 - 12,9	e / ou	8,0 - 8,4
Acima do normal	13,0 - 13,9	e / ou	8,5 - 8,9
Hipertensão grau I	14,0 - 15,9	e / ou	9,0 - 9,9
Hipertensão grau II	16,0 - 17,9	e / ou	10,0 - 10,9
Hipertensão grau III	≥ 18,0	e / ou	≥ 11,0
Hipertensão isolada sistólica	≥ 14,0	E	≤ 9,0

A hipertensão é uma elevação sustentada da pressão arterial sistémica comumente devida a um aumento da RPT e muito frequente na população humana. A sua origem, na maior parte da população, é desconhecida por isso é chamada de hipertensão essencial. A hipertensão de origem conhecida envolve diversos sistemas/órgãos como por exemplo: o rim (regulador do volume de sangue), o sistema endócrino como a produção aumentada de adrenalina (tumor da medula supra-renal), hormonas sexuais (estrogénios) que aumenta a secreção de angiotensinogénio, fonte de angiotensina I, potente vasoconstritor (ver paragrafo V.1.1), aldosterona (que aumenta a reabsorção do sódio a nível renal e em consequência da água), glucocorticóides etc...ou fatores genéticos.

A hipertensão pode levar a longo termo a uma hipertrofia ventricular e consequentemente a uma deficiência da bomba cardíaca e/ou a lesões dos vasos. É consensual que se deve intervir o mais cedo possível. As terapêuticas utilizadas no controlo da hipertensão terão essencialmente como alvos as células musculares lisas dos vasos para diminuir a RPT e/ou a regulação do volume sanguíneo. Estas serão detalhadas no capítulo V.1

A hipertensão é um fator de risco modificável para as doenças cardiovasculares. Contudo continua, por exemplo no Japão, a ser responsável de 50 % dos falecimentos por morte prematura que contabilizam anualmente 100.000 óbitos evitáveis por doença cardiovascular (Shimamoto, 2014).

Um estudo epidemiológico, realizado em 234 adolescentes nas faixas etárias de 16 a 19 anos na cidade de Lisboa (Silva & Almeida, 2013) revelou uma prevalência de hipertensão arterial de 34 %, mais frequente no sexo masculino do que no feminino, mas revelou também uma população de 12 % de jovens pré-hipertensivos (Fig. 4).

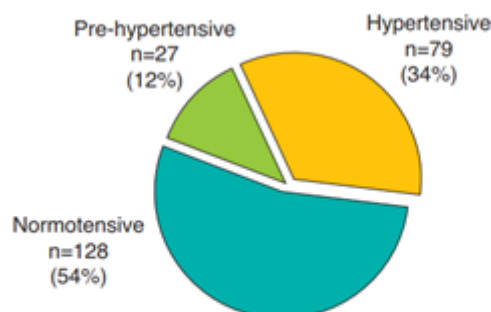


Figura 4: Pressão arterial numa população adolescente portuguesa (Silva & Almeida, 2013).

Estes autores concluíram que é urgente alertar a sociedade para esta temática, preocupar-se com os adolescentes e que deveria ser efetuada uma medição mais regular da pressão arterial nesta população. Além disso, ressaltaram a importância das escolhas alimentares e da prática regular do desporto nesta faixa etária (Silva & Almeida, 2013).

A hipertensão é responsável duma grande parte das doenças cardiovasculares, nomeadamente acidente vascular cerebral, (AVC), a maior causa de morte no continente europeu devido a sua grande incidência. Em Portugal, em 2015, a taxa de óbito por AVC foi de 58,4 de mortalidade por 100.000 habitantes (Direção-Geral da Saúde, 2017).

1.2. Aterosclerose:

A aterosclerose, palavra originária do grego “*athera*” (papa/massa) e “*skleros*” (duro) é uma doença que afeta as artérias de grande e médio calibre (ramos da aorta, artérias coronárias, artérias cerebrais e dos membros inferiores) e caracteriza-se pelo aparecimento de placas de ateroma. O ateroma é devido, numa primeira fase, a uma alteração da túnica interna do vaso que se traduz por uma acumulação de lípidos (como ésteres do colesterol) formando o que foi denominado células espumosas no sub-endotélio do vaso, glúcidos, colagénio, cálcio, células imunitárias e musculares entre outros (ver Fig. 5). Além disso está associado a condições multifatoriais. Na maior parte dos casos, a formação da placa aterosclerótica é assintomática iniciando-se na adolescência. É uma forma de doença inflamatória crónica que é associada a muitas complicações patológicas como as dislipidemias (ver paragrafo 1.3 do capítulo IV) e, quando se agrava, leva a eventos cardíacos como o enfarte agudo do miocárdio (EAM), acidente isquémico transitório (AIT) e AVC (Barrett et al., 2019).

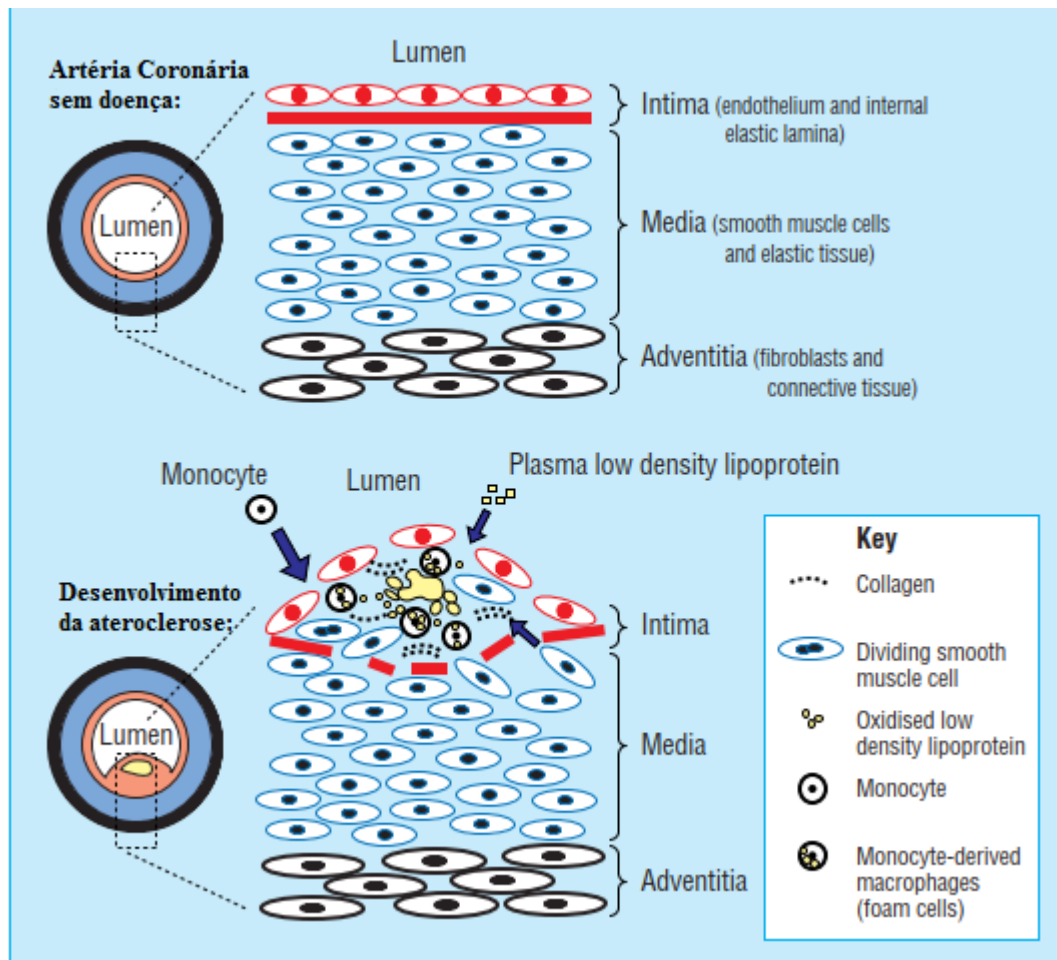


Figura 5: Representação esquemática de uma artéria coronária normal e uma artéria com desenvolvimento do ateroma (Grech, 2003).

1.3. Dislipidemia:

Os alimentos ingeridos vão ser digeridos, absorvidos principalmente no intestino delgado e, se não, eliminados pelas fezes. A maior parte da digestão ocorre no intestino delgado e os produtos da digestão são absorvidos ou nos capilares sistêmicos ou nos capilares linfáticos intestinais. Os produtos da digestão dos carboidratos (monossacáridos com o glucose, galactose e frutose) e das proteínas (aminoácidos) são absorvidos nos capilares sistêmicos e os lípidos sobre forma de quilomicras nos capilares linfáticos. Os absorvidos no sangue, são encaminhados pela veia porta hepática ao fígado onde podem ser armazenados ou distribuídos aos outros tecidos. Os lípidos, após emulsificação pela biliar, formação de micelas e ação de enzimas digestivas, são absorvidos nos enterócitos. Estas células transformam estes lípidos em quilomicras que contêm triglicéridos+ fosfolípidos + colesterol e seus ésteres + ácidos gordos + vitaminas lipossolúveis e

proteínas. Os quilomicras são secretados nos capilares linfáticos intestinais (chamados lactíferos) e transportados pelo sistema linfático até à circulação venosa (ver Fig. 2). A partir daí, entram na circulação sistémica onde circulam sobre formas de lipoproteínas de diversos tipos. As lipoproteínas resultam da combinação dos lípidos com proteínas, as apoproteínas, que lhe asseguram solubilidade. Em função da natureza dos lípidos e das apoproteínas distinguem-se diversas lipoproteínas cuja classificação esta apresentada na tabela III.

- Lipoproteína de muita baixa densidade – VLDL;
- Lipoproteína de intermédia densidade -IDL;
- Lipoproteína de baixa densidade – LDL;
- Lipoproteína de alta densidade HDL;
- Quilomicras ;
- Quilomicras remanescentes.

Tabela III. Classificação das Lipoproteínas (Feingold & Grunfeld, 2018).

Lipoproteína	Densidade (g/ml)	Dimensão (nm)	Lípidos Principais	Apoproteínas principais
Quilomicras	<0,930	75-1200	triglicéridos	Apo B-48, Apo C, Apo E, Apo AI, A-II, A-IV
Quilomicras remanescente	0,930 - 1,006	30-80	triglicéridos e colesterol	Apo B-48, Apo E
VLDL	0,930 - 1,006	30-80	triglicéridos	Apo B-100, Apo E, Apo C
IDL	1,006 -1,019	25-35	triglicéridos e colesterol	Apo B-100, Apo E, Apo C
LDL	1,019 - 1,063	18-25	colesterol	Apo B-100
HDL	1,063-1,210	05-12	colesterol e fosfolípidos	Apo A-I, Apo A-II, Apo C, Apo E
Lp (a)	1,055 - 1,085	30	colesterol	Apo B-100, Apo (a)

VLDL: Lipoproteína de muita baixa densidade; IDL: Lipoproteína de intermédia densidade; LDL: Lipoproteína de baixa densidade; HDL: Lipoproteína de alta densidade; Lp (a) Lipoproteína a.

Os quilomicras são lipoproteínas ricas em triglicéridos (75%), bem como em fosfolípidos e colesterol esterificado com uma apoproteína particular Apo B-48 sintetizada no duodeno (Rahmany & Jialal, 2019).

O HDL é implicado no transporte reverso do colesterol dos tecidos periféricos, para o fígado, é a única lipoproteína que desempenha funções anti-arterogénicas.

O LDL vai ser formado no fígado a partir da VLDL e desempenha o papel de fornecer o colesterol aos tecidos periféricos, necessário às mais diversas funções fisiológicas. É uma lipoproteína pró-arterogénica, nomeadamente a de *small dense* LDL (Fig. 6).

O VLDL vai captar no fígado os esteres de colesterol e os triglicéridos, é uma lipoproteína Pró-arterogénica (Feingold & Grunfeld, 2018).

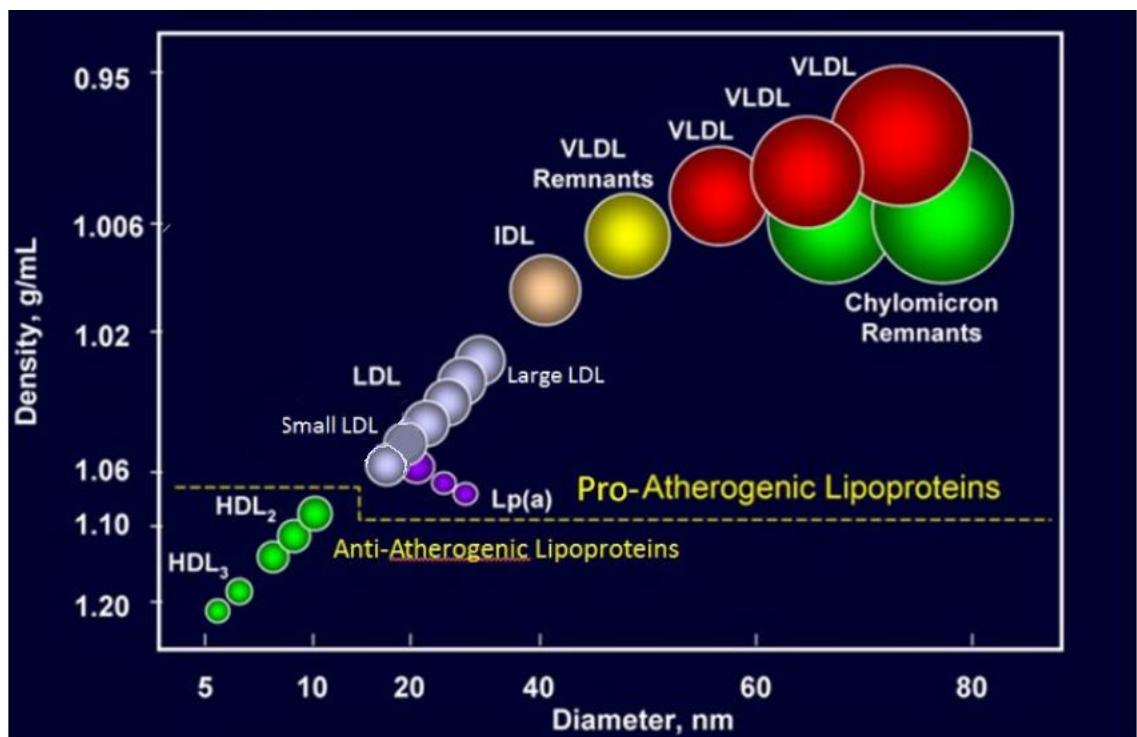


Figura 6: Classificação das lipoproteínas de acordo com a densidade e tamanho (Feingold & Grunfeld, 2018).

Uma dislipidemia é definida como, o aumento do colesterol total, ou das LDL ou dos triglicéridos, ou uma diminuição do colesterol das HDL incluindo qualquer modificação de lipoproteínas, dos lípidos transportados ou apoproteínas. Quando o colesterol e/ou triglicéridos estão aumentados, a dislipidemia é dita hiperlipidêmica.

As dislipidemias são um dos fatores de risco cardiovascular, dado que predis põem o indivíduo para o risco de surgimento não só de doenças cerebrovasculares mas também de doenças das artérias periféricas, e das artérias coronárias.

2. Patologia:

Como descrito precedentemente, em Portugal, as patologias cardiovasculares apresentavam, em 2012, 30,4 % sendo as mais comuns a doença isquémica do coração (6,5%) e a doença cerebrovascular (12,5 %) (Rocha & Nogueira, 2015). Em 2015, as doenças cardiovasculares continuavam a ser a principal causa de morte em Portugal, mas verificou-se que a mortalidade por doença isquémica cardíaca se situou abaixo da média europeia, ocupando a mortalidade por doença cerebrovascular a posição inversa. As principais patologias são:

2.1. Doença isquémica do coração:

A doença cardíaca isquémica é uma das principais patologias associada à aterosclerose. A placa aterosclerótica reduz o diâmetro do vaso que leva a uma diminuição do fluxo sanguíneo favorecendo a formação de coágulo. A falta de aporte de sangue (oxigénio, fontes energéticas etc.) às células miocárdicas levam à sua disfunção ou morte (enfarte do miocárdio). A isquemia afeta particularmente a circulação coronária do ventrículo esquerdo que, como visto precedentemente, é essencial para a manutenção da circulação sistémica. A placa pode também se desligar do vaso e promover uma embolia (Schoen & Mitchell, 2016; Barrett et al., 2019).

2.2. Insuficiência cardíaca (IC):

A insuficiência cardíaca é uma situação onde o miocárdio é incapaz de assegurar um débito cardíaco suficiente para atender às necessidades energéticas do corpo. Como referido, em condições fisiológicas, o DC é de cerca 5,25 L/min. Ele depende do volume ejetado a cada batimento, chamado volume sistólico (Vs) que representa cerca de 70 mL e da frequência cardíaca (FC); $DC (L/min) = Vs \times FC$. O volume de sangue no ventrículo no fim da diástole, chamado volume télé-diastólico (VTD), é cerca de 135 mL. Maior será o volume télé-diastólico (consequente dum maior retorno venoso), maior será o volume sistólico resultando um maior DC (Lei de Frank-Starling). As duas bombas devem ser sempre equilibradas. Uma alteração do volume de enchimento e/ou do volume de ejeção terá consequência sobre a quantidade de sangue bombeado pelo ventrículo direito na circulação pulmonar e pelo ventrículo esquerdo na circulação sistémica. As principais razões duma insuficiência cardíaca são as seguintes:

- Cardiopatia isquêmica: Por falta de aporte de oxigênio e nutrientes, mas também de acumulação de produtos tóxicos, as células miocárdicas não se contraem adequadamente (redução do Vs);
- Hipertensão: A quantidade de sangue bombeado depende de diferença de pressão entre o ventrículo e artéria. Por isso, um aumento da pressão na aorta diminui o DC por redução do Vs;
- Doença das válvulas auriculoventricular e/ou semilunar: Um defeito de abertura (estenose e consequente redução do volume de enchimento) ou de fecho (insuficiência e consequente redução do Vs) terá inevitavelmente consequência no DC (Barrett et al., 2019).

2.3. Arritmia cardíaca:

Distúrbios do ritmo cardíaco ou arritmias afetam a frequência cardíaca e em consequência o DC. Eles são sobretudo devidas a alteração da excitabilidade das células *pace-maker* e/ou condutoras do sistema cardionector (ver Fig. 1.B) (aumento / diminuição da excitabilidade, bloqueio nas células condutoras) (Barrett et al., 2019).

2.4. A morte súbita cardíaca (SCD):

A SCD é caracterizada pelo aparecimento repentino e inesperado, não traumático de uma paragem cardíaca, associado ou não à doença cardíaca isquêmica; na realidade a sua etiologia é desconhecida. Quando é precedida de sintomas, geralmente são associáveis a dor no peito, dispneia, palpitações sem causa aparente ou cefaleias fortes, a causa mais imediata é uma arritmia uma taquicardia ventricular, proveniente do ventrículo esquerdo. síndrome de Brugada ou QT longo, miocardites em indivíduos com idade inferior a 35 anos. A incidência da SCD aumenta com a idade e na população com idade superior a 35 anos está muitas vezes associado as doenças cardíacas coronárias.

2.5. Acidente vascular cerebral:

A isquemia do tecido cerebral, consequente duma hemorragia ou duma diminuição do fluxo sanguíneo pode ter consequências muitas graves. O encéfalo, que representa 2% do peso corporal, consome cerca de 20% do oxigênio e os neurónios, cujo fonte energética é o glucose, são incapazes (ao contrario das células miocárdicas) de armazena-lo. Em consequência, um aporte continuo de sangue é essencial à manutenção do tecido cerebral. Os sintomas duma isquemia aparecem no segundo, mas podem também podem desaparecer rapidamente (uma hora depois da ocorrência) sem sequelas aparentes. Nesse

caso é referido como um acidente isquémico temporário (AIT). Se os sintomas perduram é chamado o AVC (Barrett et al., 2019).

A doença cardiovascular não deve ser vista isoladamente, mas sim numa perspetiva holística considerando as diversas etiologias possíveis (Catapano et al., 2016; Feingold & Grunfeld, 2018; Williams et al., 2018).

V - Terapêuticas Farmacológicas e não Farmacológicas:

1. Terapêuticas farmacológicas:

Os fármacos prescritos nas doenças do aparelho cardiovascular vão incidir principalmente sobre dois alvos: o coração e o sistema vascular mas também sobre outros fatores que interferem sobre o DC como por exemplo o volume de sangue.

Sendo a hipertensão, um dos principais fatores de risco das doenças coronárias, da IC, dos AVC, o paragrafo seguinte será dedicado aos Anti-hipertensores.

1.1. Anti-hipertensores:

As principais classes farmacoterapêuticas para o tratamento da hipertensão são os diuréticos, modificadores do eixo renina-angiotensina-aldosterona; bloqueadores da entrada de cálcio; depressores da atividade adrenérgica (Caramona Margarida et al., 2010).

Brevemente:

- Os diuréticos atuam ao nível dos túbulos dos nefrônios e tem por finalidade aumentar o volume de urina e, em consequência, diminuir o volume de sangue;
- O eixo renina-angiotensina-aldosterona é um mecanismo de regulação fisiológico da pressão arterial estimulado em caso de diminuição da pressão arterial detetado pelo rim. O rim produz uma enzima, a renina que divide um pequeno polipéptido, angiotensina I (10 aminoácidos), de uma grande proteína plasmática, o angiotensinogénio produzido pelo fígado. A angiotensina I sofre nova clivagem de 2 aminoácidos para formar a angiotensina II. Esta conversão é mediada pela enzima de conversão da angiotensina (ECA) localizada principalmente no pulmão. A angiotensina II tem três funções principais: estimular a sede (aumentar o volume de sangue), ser um potente vasoconstritor (aumentar a resistência dos vasos), estimular a libertação de aldosterona pelo córtex supra-renal. Este mineralocorticoide aumenta a reabsorção renal do sódio e a excreção de potássio nos túbulos distais e coletores dos nefrônios. Em presença da hormona antidiurética (ADH) produzida pela neurohipófise, o aumento da natremia favorecerá a reabsorção de água traduzindo-se por um aumento do volume sanguíneo. Um inibidor da convertase (IECAs) ou antagonistas dos recetores a Angiotensina II (ARA II) impedirá respetivamente a produção ou ação

da Angiotensina II e consequentemente diminuirá o volume de sangue e a pressão arterial;

- Bloqueadores da entrada de cálcio: sendo o cálcio necessário para a contração das células musculares lisas dos vasos, a redução de cálcio intracelular favorecera a vasodilatação;
- Depressores da atividade adrenérgica: As células miocárdicas e as células musculares lisas possuem recetores adrenérgicos e são sensíveis a adrenalina (ADR) libertada pela medula supra-renal e a Noradrenalina (libertada pelos neurónios pós-ganglionares do sistema simpático). O sistema simpático é predominantemente vasoconstritor (\uparrow RPT) e aumenta o DC. Em condições fisiológicas, o sistema simpático é um importante mecanismo envolvido na regulação da pressão arterial a curto termo quando a mesma diminui.

Na Europa e outros países como o Japão, foi instituída farmacoterapia em todos os doentes com valores de pressão arterial acima dos 120/80 mmHg, uma vez que os efeitos a longo prazo dos benéficos terapêuticos estão amplamente demonstrados, desde que o doente tolere bem a farmacoterapia prescrita (Shimamoto, 2014; Williams et al., 2018).

Nas recomendações clínicas a prescrição de um fármaco com a associação de 2 princípios ativos (diurético + IECA) é frequente. Contudo, os IECA e ARA II não deveriam ser combinados porque tem uma ação muito semelhante. Os ARA II tem como especial vantagem, que a taxa de descontinuação por efeitos adversos é inferior quando comparado com outros fármacos anti-hipertensores (Williams et al., 2018).

Na Tabela IV, são resumidas as contra-indicações das diversas classes de medicamentos anti-hipertensores.

Tabela IV. Contra-indicações das classes de Medicamentos anti-hipertensores (Williams et al., 2018).

Grupo Farmacoterapêutico	Absolutas:	Relativas:
Diuréticos Tiazídicos & análogos	Gota	Síndrome Metabólico Intolerância à Glicose Gravidez Hipercalemia Hipocaliemia
Diuréticos "poupadores de potássio"	Hipercalemia	
Antagonista adrenérgico dos recetores β	Asma Bloqueio Auriculoventricular mais elevados (II e III grau) Bradicardia < 60 bpm	Síndrome Metabólico Doença Pulmonar crônica obstrutiva Intolerância à Glicose Doentes Atletas e desportistas
Antagonista dos recetores de cálcio (dihidropiridínico)		Taquiaritmias Doença Pré existente de edema na perna Insuficiência cardíaca
Antagonistas dos recetores de cálcio - verapamil, diltiazem	Bloqueio Auriculoventricular mais elevados (II e III grau) Insuficiência cardíaca	Obstipação
Inibidores da enzima de conversão da angiotensina	Gravidez Edema angioneurótico Hipercalemia Estenose Bilateral da artéria renal	Potencial de engravidar sem contraceção fiável
Antagonista dos recetores da Angiotensina II	Gravidez Hipercalemia Estenose Bilateral da artéria renal	Potencial de engravidar sem contraceção fiável

1.2. Anticoagulantes e antitrombóticos:

Nesta classe, fazem parte os fármacos que vão atrasar ou impedir a coagulação do sangue sendo os principais:

- Heparinas;
- Anti-vitâmicos K;

- Antiagregantes plaquetários;
- Outros anticoagulantes.

Os antiagregantes plaquetários impedem a formação do trombo porque as plaquetas são indispensáveis para que ele se forma. O ácido acetilsalicílico nas dosagens de 100 a 150 mg diário é o fármaco de escolha na prevenção secundária do tromboembolismo arterial (Caramona Margarida et al., 2010).

Um estudo recente de 2019 demonstra que a aspirina produz pequenos benefícios, mas também pequenos riscos se utilizada como terapia em prevenção primária. Para a prevenção secundária de doenças cardiovasculares, é muito prescrito (Patrono & Baigent, 2019).

Os anticoagulantes como a heparina são envolvidos no controlo da ativação da cascata de coagulação (hemóstase secundária). A heparina não fragmentada e as heparinas de baixo peso molecular (HBPM), como o fondaparinux (um pentassacarídeo sintético) de uso parentérico), são utilizadas na profilaxia das trombozes, ou na progressão das mesmas, previamente formados na circulação venosa e na profilaxia dos trombos que se poderão formar ao nível das válvulas cardíacas.

A vitamina K é essencial para a produção hepática de certos fatores de coagulação. A varfarina, sendo um antagonista da vitamina K, afeta a cascata de coagulação, por isso é um dos fármacos de escolha na prevenção das trombozes. Em alternativa à varfarina, recentemente dois fármacos, também anticoagulantes orais, o dabigatrano etexilato, inibidor direto da trombina (molécula indispensável para a transformação do fibrinogénio em fibrina na última etapa da cascata de coagulação) e o rivaroxabano, inibidor do fator Xa essenciais à formação de trombina estão a ser prescritos para a prevenção de doenças cerebrovasculares (Caramona Margarida et al., 2010).

Outro alvo dos fármacos é a etapa da fibrinólise que dissolve o coágulo. A plasmina derivada do plasminogénio é essencial nesta etapa. Por isso, fármacos ativadores do plasminogénio são prescritos em caso de trombose arterial.

1.3. Fármacos que modificam os lípidos:

As estatinas são fármacos mais prescritos para a terapia farmacológica das dislipidemias que tem como principal alvo o tratamento da hipercolesterolemia. Estes fármacos diminuem o colesterol sobretudo das lipoproteínas LDL inibindo a 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (HMG COA), necessária para a sua síntese. Em Portugal, a atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina e a sinvastatina são os fármacos prescritos (Caramona Margarida et al., 2010; Catapano et al., 2016)

Os fibratos são um grupo de diversas substâncias, com indicação terapêutica no tratamento da hipertrigliceridemia e da dislipidemia mista, nomeadamente quando o HDL é baixo, e atuam por meio da redução da síntese da VLDL mas os efeitos terapêuticos são muitas vezes modestos. Nas farmácias comunitárias, o fenofibrato é mais prescrito do que o clofibrato e pode ser associado com as estatinas. Contudo a possibilidade de surgimento de reação adversa como a miopatia aumenta (Caramona Margarida et al., 2010; Catapano et al., 2016)

Ezetimiba: Muita mais associada às estatinas, dado que em monoterapia têm uma eficácia limitada. Atua por inibição da absorção intestinal do colesterol proveniente da dieta alimentar. No entanto os riscos cardiovasculares não foram suficientemente avaliados pelo que não faz dele uma boa escolha no controle das dislipidemias nos doentes com um risco cardiovascular mais elevado. A sua prescrição é mais recomendada nos doentes que não atingem resultados satisfatórios com as estatinas em monoterapia (Caramona Margarida et al., 2010; Catapano et al., 2016)

2. Terapêuticas não farmacológicas:

2.1. Introdução:

Os nutrientes obtidos a partir da alimentação têm diversas funções como o fornecimento de energia, regulador e regeneradoras essenciais à manutenção da saúde do organismo. Um nutriente dito essencial caracteriza-se por ser unicamente obtido pela dieta alimentar. Os alimentos são constituídos quer por macronutrientes quer por micronutrientes. No grupo dos macronutrientes fazem parte as proteínas, lípidos, glúcidos ou hidratos de carbono. No entanto, os micronutrientes como os sais minerais, vitaminas, oligoelementos devem estar igualmente presentes por forma a se conseguir, uma nutrição mais equilibrada e sem carências alimentares, dado que são também importantes para os processos bioquímicos e fisiológicos do organismo.

A toma de nutrientes em forma de suplemento alimentar é frequente, dado que muitas vezes o ser humano não pratica uma alimentação equilibrada, ou consumidos por razões específicas, como por exemplo a suplementação do ácido fólico numa mulher grávida.

Para além disso há substâncias que não são consideradas nutrientes, mas que têm efeitos fisiológicos benéficos. Um dos exemplos é a fibra, uma vez que ao influenciar o trânsito intestinal favorecera uma melhor absorção intestinal dos nutrientes.

Uma alimentação mais rápida a preparar, fácil de obter a menor custo nas sociedades ocidentais modificou os hábitos alimentares, em muitos aspetos mas veio demonstrar efeitos prejudiciais na saúde. Esta alimentação denominada de *fast food*, têm vindo progressivamente a ser descontinuada em favor de hábitos alimentares mais saudáveis como a dieta mediterrânea. Uma maior consciência dos efeitos nefastos dum certo tipo de alimentação, uma opinião pública mais bem informada, não sendo despreciable uma intervenção dos governos europeus entre os quais o de Portugal, e os esforços da OMS em conjunto com a FAO, levou a implementar por um lado, medidas reguladoras na indústria alimentar e por outro campanhas de sensibilização da população para hábitos alimentares mais saudáveis. Estas tiveram um impacto positivo uma vez que as doenças cardiovasculares têm vindo a diminuir em Portugal, e outros países (EUROPE, 36AD; SNS, 2018).

Podem sempre ocorrer problemas de saúde devido a existência de deficiências em determinados nutrientes, embora nos nossos dias, o risco de ter uma doença cardiovascular é frequentemente associado ao excesso de peso e a obesidade e as dislipidemias que podem resultar duma má alimentação (Catapano et al., 2016; Williams et al., 2018).

2.2. A obesidade e seus fatores associados:

Foi descrito o conceito de risco cardíaco global no terceiro capítulo. O excesso de peso e/ou obesidade sobretudo a abdominal ou visceral resulta frequentemente da ingestão em excesso de calorias face ao que o organismo necessita, é muito associado as doenças cardiovasculares (Castro, Franceschini, Priore, & Pelúzio, 2004).

A obesidade, é classificada em obesidade de grau I à grau III, já considerada mórbida, consoante a relação entre o peso sobre o quadrado da altura, parâmetro definido como o índice de massa corporal (IMC). O excesso de peso corresponde a um valor do IMC entre 25 a 30 Kg/m² e a obesidade quando está superior a 30 Kg/m² (WHO, 1999).

Contudo, o IMC, tem serias limitações uma vez que as constituições corporais entre indivíduos são distintas e que o tecido muscular pesa mais do que o tecido adiposo. Por isso, outro indicador utilizado é o valor da circunferência abdominal (ver Tabela V) ou, em alguns casos, o índice cintura-anca, ratio entre os perímetros da cintura e da anca que permita classificar a obesidade visceral e avaliar o risco de doença cardiovascular (Catapano et al., 2016).

Tabela V. Valores de referência da circunferência abdominal para a obesidade em diversas etnias (Catapano et al., 2016).

População:	Valores de referência:
Caucasianos Europeus	Homens ≥ 94 cm, Mulheres ≥ 80 cm
Ásia do sul, Chineses, Japoneses	Homens ≥ 90 cm, Mulheres ≥ 80 cm
América do sul e do Norte	Usar as orientações da Ásia do sul, até dados concretos mais atuais
África subsariana	Usar as orientações, de dados europeus, até dados concretos mais atuais
Mediterrâneo orientais e médio oriente	Usar as orientações, de dados europeus, até dados concretos mais atuais

Estes parâmetros têm sido revistos pela Sociedade Europeia de Cardiologia e a Sociedade Europeia de Aterosclerose, o que aliás levou a que as normas da Direção Geral da Saúde sejam periodicamente revistas (Catapano et al., 2016; Piché, Poirier, Lemieux, & Després, 2018).

2.3. Nutrição e risco cardiovascular:

A Fig.7 resume os alimentos com maior ou menor impacto nas doenças cardiovasculares. A cor vermelha refere-se aos alimentos que aumentam o risco de danos cardíacos, a amarela aos alimentos que estatisticamente não tem impacto e a verde os alimentos que foram demonstrados, estatisticamente, ter um benefício para a saúde cardiovascular. Constata-se que os alimentos considerados prejudiciais para o sistema cardiovascular são derivados duma alimentação à base de carne. E que os frutos secos como as amêndoas ou óleos vegetais e azeite, entre outros, apresentarem benefícios cardiovasculares. A qualidade, mas sobretudo a quantidade dos nutrientes deve ser avaliada e adequada a cada indivíduo.

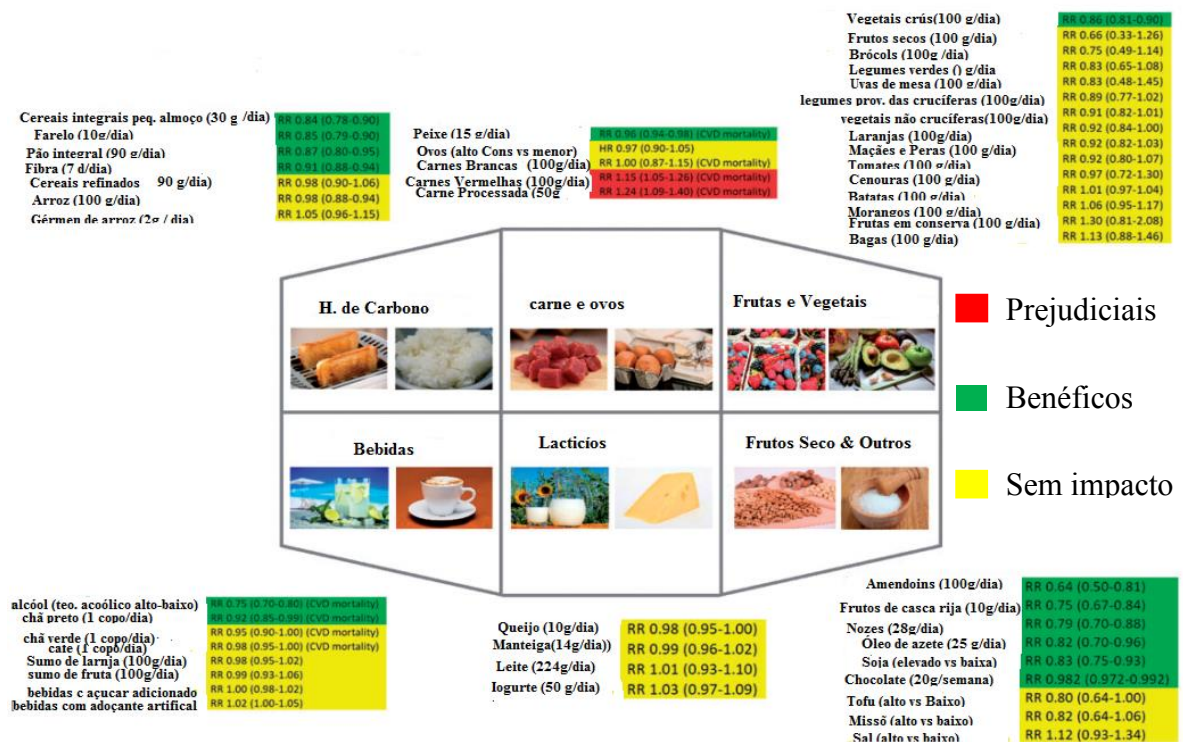


Figura 7: Alimentação e risco de doenças cardiovasculares adaptado de Kwok et al. (2019).

2.4. Lípidos:

De entre os vários macronutrientes e micronutrientes, os lípidos são apontados pela comunidade científica como um alvo de intervenção e descritos nas normas de orientações clínicas porque podem ter um grande impacto na prevenção e promoção da saúde humana (Piper & Piper, 2013; U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture., 2015).

Em termos de nomenclatura química, os ácidos gordos insaturados podem ser monoinsaturados (MUFAs) ou polinsaturados (PUFAs) e são diferentes dos ácidos gordos saturados (SFAs) pela presença de duplas ligações na sua estrutura química. Ora, alguns dos nutrientes oriundos dos MUFAs ou PUFAs são considerados nutrientes essenciais. Por norma, os ácidos gordos insaturados são líquidos à temperatura ambiente, como o ácido oleico (com 18 C), um dos principais MUFAs do azeite. Ao contrário, os SFAs são sólidos à temperatura ambiente como por exemplo o ácido palmítico com 16 carbonos ou o ácido esteárico com 18 carbonos.

2.4.1. Ácidos gordos monoinsaturados:

O ácido oleico, presente no azeite, é um dos MUFAs em maior proporção na dieta mediterrânea seguido do ácido palmitoleico (Assmann et al., 1997) e foram demonstrados benéficos nas dislipidemias. A dieta mediterrânea é muito mais que o azeite e diversos cientistas manifestaram-se contra a ideia de que só o azeite podia explicar os benefícios no equilíbrio da relação do colesterol das LDL / colesterol das HDL. Por exemplo, demonstraram que o óleo de colza era muito mais benéfico para a saúde cardiovascular e lembraram que todos os MUFAs, permitem diminuir o colesterol total e o colesterol das LDL (Watt, Souza, & Croft, 2000; Rudolf, May, Price, & Pollock, 2001).

2.4.2. Ácidos gordos Polinsaturados:

Os ácidos gordos polinsaturados (PUFAs), podem apresentar duas configurações cis e trans. Uma configuração cis significa que os átomos de carbono adjacentes à ligação dupla estão localizados do mesmo lado da ligação dupla. A configuração cis é a mais frequente nas estruturas biológicas. Os ácidos gordos trans são bastante raros no ambiente

natural e geralmente são o resultado de uma manipulação humana na sua estrutura (ver Figura 8.) (Alhassan, Young, Lean, & Lara, 2017; Kwok et al., 2019).

Os PUFA's muito estudados são os ácidos ômega 3 e 6 (Ω -3 / Ω -6). A designação refere-se a posição da dupla ligação C-C a partir do grupo metilo.

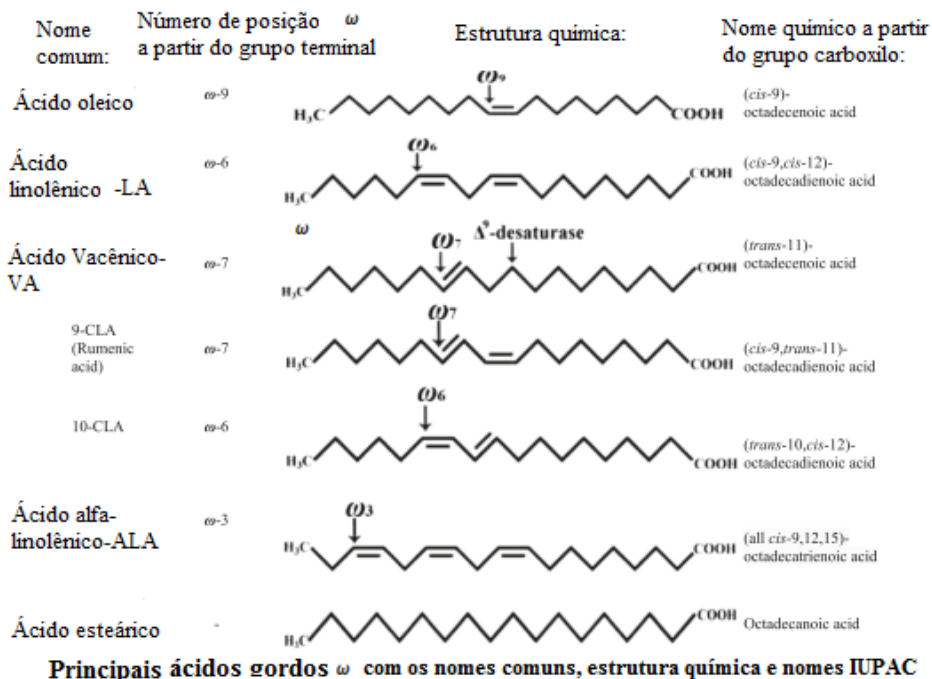


Figura 8: Alguns tipos de ácidos gordos adaptado de Benjami et al. (2015).

2.4.3. Ácidos gordos Ω -3:

Os ácidos gordos polinsaturados (PUFAs), Ω -3, são ácidos carboxílicos essenciais porque não são sintetizados em quantidade suficiente pelo organismo, mas imprescindíveis para seu bom funcionamento.

O ácido gordo alfa-linolênico (ALA), nutriente essencial, é um precursor do ácido eicosapentaenoico (EPA), e do ácido docosa-hexaenóico (DHA). Todavia é de assinalar que esta conversão é muito reduzida, sendo estimada em 5,0% e 0,5 % respetivamente, daí a necessidade de superar uma eventual falta pela ingestão de alimentos.

Poderá haver um benefício dos PUFA's Ω -3, na prevenção primária e secundária das doenças cardiovasculares?

Em 1982, foi publicado um estudo de caso-controle (Bristow et al., 1982), que veio demonstrar que o consumo semanal ou mensal de pescado marítimo rico em Ω 3 foi associado a uma diminuição da incidência das doenças cardíacas coronárias, bem como uma redução dos triglicéridos e do colesterol LDL e um aumento do colesterol HDL especialmente na classe etária entre os 40-85 anos. Posteriormente, verificou-se que o consumo semanal de fontes primárias de PUFA não esclarecia cabalmente os efeitos no colesterol LDL mas que era os EPA que tinham efeitos benéficos nas dislipidemias nomeadamente na hipertrigliceridemia, todavia, na altura não havia uma explicação biológica (Bristow et al., 1982; Nestel et al., 2015).

Foi estabelecido também que a ingestão de 400 mg de EPA e DHA por dia em quantidades equivalentes poderiam ter um efeito benéfico. Contudo neste estudo, a ingestão de EPA e DHA não demonstraram evidencia de profilaxia, quer na prevenção primária ou secundária (Kromhout, Giltay, & Geleijnse, 2010).

Continua a discordância na comunidade científica dos efeitos benéficos relativamente à prevenção secundária dos doentes com anteriores enfartes de miocárdio (Cao et al., 2015). Só doses, mais elevadas de EPA e DHA (2-3 g/ dia) com uma duração de terapia superior a 3 anos, podem ser profiláticos para eventos não fatais das doenças cardiovasculares (Cao et al., 2015; Ooi, Watts, Ng, & Barrett, 2015; Fialkow, 2016).

Os autores reconhecem as limitações destes estudos, mas concluíram que a associação entre as fontes primárias, de EPA e DHA, têm efeitos cardioprotetores e que os mecanismos biológicos que os fundamentam são de natureza antiarrítmica, hipolipidemicos e anti-trombóticos (EFSA, panel Dietetic Products, 2010; Nestel et al., 2015). Atualmente, não existe consenso sobre a dose diária, do valor de referencia (EFSA, panel Dietetic Products, 2010; Ooi et al., 2015) do nutriente (VRN), mas a Sociedade Americana de Cardiologia sugere 500 mg/dia de EPA + DHA, que podem ser conseguidos pela ingestão alimentar de duas refeições de pescado marítimo por semana (Cao et al., 2015). Em 2011, uma meta-análise efetuada pelos Musa-Veloso et al demonstra que uma ingestão de ómega 3 acima dos 250 mg por dia apresentava resultados positivos na morte súbita cardíaca mas não determinaram a dose mínima (Musa-Veloso et al., 2011).

Por outro lado, outros autores defendem que a ingestão de pescado marítimo como, fonte de PUFA Ω -3, não têm evidência científica demonstrada com confiança na prevenção primária e secundária de patologias como as doenças cardíacas coronárias e outras a estas associadas (Yamagishi, Nettleton, & Folsom, 2008; Kromhout et al., 2010). Contudo, os Ω -3 demonstraram ser eficazes na redução da hipertrigliceridemia, no entanto foi observado e advertido uma interação concomitante com os fármacos antiplaquetários, como o ácido acetilsalicílico 100 mg e o clopidogrel, medicamentos prescritos nas doenças cardiovasculares (Catapano et al., 2016). A ingestão de Ω -3 é recomendada na insuficiência cardíaca (efeito menos comprovado), na prevenção da fibrilação auricular e melhoria na estabilização da placa aterosclerótica, apesar de existirem ainda dúvidas legítimas na sua toma (Bays et al., 2010; Mosca et al., 2017).

Os Ω -3, não são considerados uma terapêutica efetiva no controle do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade LDL, mas podem ter um efeito indireto na hipercolesterolemia por promover uma redução dos triglicéridos e por isso úteis no tratamento das doenças cardiovasculares como o AIT, e AVC (Lavie, Milani, Mehra, & Ventura, 2009; Roth & Harris, 2010).

Até hoje a toma como suplemento alimentar dos EPA e DHA, na prevenção primária ou secundária de eventos cardiovasculares carecem de maior evidência científica. Contudo tal não invalida que as farmácias comunitárias, o proponham como suplemento alimentar (EFSA, panel Dietetic Products, 2010; Spence, 2019).

Em 2018, Allaire et al., mostraram que os suplementos alimentares, com elevadas doses de DHA favorecem uma maior rotatividade das partículas do colesterol LDL, quando comparadas com os EPA (Allaire et al., 2018).

A EFSA (European Food safety authority, Panel Dietetic Products, 2010) sugere que o VRN seja de 250 mg de EPA e DHA, diário (EFSA, panel Dietetic Products, 2010).

2.4.4. Ácidos Gordos Ω -6:

Os ácidos gordos polinsaturados Ω -6 (n-6), têm como principais fontes primárias os alimentos ricos em óleos vegetais, frutos secos, algumas sementes alimentares etc., e são predominantes constituídos pelo ácido linoleico (aproximadamente 90 % dos PUFA Ω -6), também precursor do ácido araquidónico que se encontra em menor quantidade nos

alimentos referenciados. O ácido araquidônico é precursor dos eicosanoides importantes na sinalização celular e que inclui as prostaglandinas, as prostaciclinas, os tromboxanos e os leucotrienos importantes nos processos inflamatórios, imunitários e na coagulação sanguínea. Os metabolitos dos ácidos gordos ômega-6 são pró-inflamatórios, pró-trombóticos e hipertensores, por isso estão implicados nas doenças cardiovasculares. O excesso de ácido linoleico no organismo pode servir de fonte de conversão para o ácido araquidônico, o que poderia levar a processos inflamatórios e ser prejudicial para o sistema cardiovascular, por possíveis causas referidas no capítulo IV.1, entre outras (Maki, Eren, Cassens, Dicklin, & Davidson, 2018; Wang, 2018).

2.4.5. Ácido Gordo linoleico Ω -6 conjugado:

As formas conjugadas quimicamente, como por exemplo o ácido linoleico na sua forma nitrada exerce os seus benefícios ao contribuir na regulação do denominado “stress oxidativo” (ver glossário) não causando malefícios ao sistema cardiovascular no seu todo (Coles et al., 2002). Os ácidos gordos conjugados CLA demonstraram ter efeitos benéficos nos estudos em modelos animais verosimilhantes ao homem, e em particular como agente antiobesidade, por ter efeitos indiretos nas dislipidemias e doenças cardiovasculares (Park, Albright, Storkson, Liu, & Pariza, 2007). O estudo realizado por Risérus et al., (2002), demonstrou alguns benefícios na β -oxidação dos triglicéridos, além dos efeitos ao nível das dislipidemias.

Atualmente estão disponíveis sobre a forma de suplementos alimentares cuja composição é uma mistura isomérica em quantidades equivalentes de cis-9, cis-12, trans-10 e trans-11. Todavia, o consumo regular em particular do trans-10, cis-12 causou *stress* oxidativo e um aumento da proteína C reativa, marcador de reações inflamatórias, sugerindo que os seus efeitos nas dislipidemias, podem não ser o desejado (Risérus et al., 2002; Dilzer & Park, 2012 ; EFSA, 2018).

Estudo de meta-análises, concluíram que o uso do CLA poderia ter interesse em muitos aspetos da saúde humana, mas necessitam de mais investigação científica, de forma a compreender os mecanismos biológicos subjacentes e entender os seus potenciais benefícios ou efeitos adversos nos humanos (Dilzer & Park, 2012; Benjami et al., 2015).

2.4.6. Ácidos gordos saturados:

Os ácidos gordos saturados (SFAs), sem dupla ligação C-C são sólidos à temperatura ambiente, e presentes nas gorduras de origem animal como os laticínios, a carne e gorduras de origem vegetal (óleos vegetais como o óleo de palma). Os dados, disponíveis a nível de 11 países europeus, mostram que entre 17 a 30 % dos SFAs provêm de laticínios e 15 a 30 % da carne (Bier, 2016). Estes dados são consistentes com os dados provenientes dos americanos em que os laticínios representam 13% e a carne 15% dos SFAs (Bier, 2016; Makarewicz-Wujec, Dworakowska, & Kozłowska-Wojciechowska, 2018; Lenighan, McNulty, & Roche, 2019).

O óleo de palma, é um dos óleos muito empregues por razões económicas, além das suas interessantes propriedades físico-químicas, como óleo alimentar e que representa 45 % do consumo de óleos alimentares a nível mundial. A sua procura tem estimulada a sua produção agrícola que representa 33% dos óleos vegetais mundiais. Dada a sua composição lipídica, concentração elevada de ácidos gordos saturados (ácido palmítico e láurico) mas igualmente rica em MUFAs e, em menor quantidade de PUFA's, o óleo de palma não é considerado como o maior promotor das doenças cardiovasculares. O ácido láurico é tido como promotor de hipercolesterolemia e, por consequência, de dislipidemias. Contudo, a riqueza deste óleo em ácido oleico (MUFAs) lhe confere também propriedades benéficas para a saúde (Edem, 2002; Alves et al., 2019).

Pelo facto de ser muito rico em SFAs, existe atualmente interesse em tornar o óleo de palma, uma fonte alimentar mais equilibrada pela modificação e incorporação do ácido α -linolenico (ALA) ou ácido eicosapentaenóico (EPA) daí resultando um alimento melhor (menos de 50% de SFAs) que possa ser usado como óleo alimentar e que no fundo é mais rico em nutrientes promotores da saúde cardiovascular.

Esta incorporação de ácidos gordos permita, obter um alimento com um ponto de fusão mais baixo que o óleo de palma original, e torna-lo líquido e utilizável na confeção de muitos produtos alimentares (Mba, Dumont, & Ngadi, 2015). Foi pelo exposto concluído por estes autores, que é possível, por esta via, providenciar um óleo mais saudável que pode ser usado por exemplo na indústria farmacêutica como suplemento alimentar, ou para outras aplicações.

Os SFAs que provêm dos laticínios, têm muitas vezes um número ímpar de carbonos como o ácido penta-decanoico (15 carbonos) demonstrado ter um efeito cardioprotetor (Otto et al., 2012; Bier, 2016).

Alguns autores afirmam que o ácido esteárico é menos perigoso a nível cardiovascular e que o ácido palmítico, um dos mais comuns SFAs não parece ter um efeito negativo no perfil das lipoproteínas, e na doença cardiovascular (Bier, 2016). No entanto, Praagman (Praagman et al., 2016) concluiu o oposto e postulou que o risco cardiovascular não se podia ponderar só na base dos SFAs, uma vez que o papel dos ácidos gordos saturados deve ser avaliado. Os SFAs têm diferentes riscos de incidência da doença cardíaca, mas os ácidos gordos saturados, muito longos de 22 e 24 carbonos, parecem estar associados a uma diminuição das doenças cardiovasculares nomeadamente num muito menor risco da SCD. Este autor concluiu que nem todos os ácidos gordos saturados terão um efeito igual nos riscos cardiovasculares, que já é tempo de questionar o dogma dos seus malefícios e determinar qual (is) dele(s) tem uma verdadeira impacto na saúde (Praagman et al., 2016; Fattore & Massa, 2018).

O ácido esteárico com 18 carbonos tem menos efeitos negativos no aumento do colesterol das LDL, consequência de uma possível conversão para MUFAs, efetuada pelo organismo humano (Catapano et al., 2016). O ácido margárico com 17 carbonos, o mais comum SFAs da margarina, aumenta a incidência das doenças coronárias mesmo em baixa quantidade (Bier, 2016; Lenighan et al., 2019). Os SFAs de origem animal parecem ser mais prejudiciais para a saúde.

A controvérsia relativa aos SFAs é aguçada pelo facto dos estudos de coorte prospetivos, estatisticamente significativos, e muitos estudos de ensaio clínico aleatórios, serem falíveis, falhas até reconhecidas pelos próprios autores (Praagman et al., 2016; Clifton & Keogh, 2017).

Em conclusão, a literatura tem vindo a comprovar que o efeito primário dos SFAs quando ingeridos é de aumentar as partículas menos densas (*small dense LDL*) do colesterol das LDL que se julgam mais associadas às doenças cardiovasculares (Bier, 2016) e que a alteração dos lípidos da dieta poderia ser útil na sua prevenção (Otto et al., 2012; Fattore & Massa, 2018).

2.4.7. Ácidos Gordos trans:

Existe um outro subgrupo de nutrientes (ácidos gordos trans (TFAs), não essenciais cujo origem pode ser artificial ou natural.

Artificial: São designados comumente nos rótulos dos alimentos de venda pública, como gordura totalmente ou parcialmente hidrogenada ou óleos totalmente ou parcialmente hidrogenados, entre outras alegações algumas bastante criativas.

Natural: A sua principal proveniência é o leite e seus derivados.

Os TFAs distinguem-se na sua natureza química dos outros ácidos gordos, por haver uma ou diversas ligações em configuração trans. Por exemplo, o ácido vacénico, de origem natural (laticínio ou carne de animais ruminantes) tem uma dupla ligação na posição do carbono 11 em configuração trans (Alonso, Fontecha, Lozada, Fraga, & Juárez, 1999).

Os de origem artificial são processados industrialmente a partir de sucessivas reações químicas de hidrogenação parcial, a partir sobretudo do ácido oleico. O ácido elaídico é um dos mais abundantes TFAs industriais embora, o ácido vacénico é presente igualmente em quantidades similares. O processo de hidrogenação também modifica a quase totalidade (30 a 50 %) dos MUFAs ou PUFAs de configuração cis em configuração trans que tornam este produto numa forma semi-sólida à temperatura ambiente (Hulshof et al., 1999; Baum et al., 2012).

Um estudo realizado por Kleber et al. numa amostra de 3259 pessoas com seguimento durante 10 anos (Kleber, Delgado, Lorkowski, März, & Von Schacky, 2016) analisou os ácidos gordos trans, em particular o ácido palmitoleico, na membrana dos eritrócitos, permitiram-lhe concluir que os TFAs não eram prejudiciais. Contudo este estudo foi contestado por ser realizada com doentes diagnosticados com doenças cardiovasculares e que tinham alterado sua dieta (Mozaffarian, 2016).

Estudos anteriores observaram que as baixas concentrações dos TFAs, essencialmente os TFAs originários de animais ruminantes, estavam inversamente associados a efeitos adversos com desfecho mortal, por doenças cardiovasculares. Além disso concentrações altas de TFAs foram associadas a um perfil lipídico, com baixo nível dos triglicéridos no plasma sanguíneo e inclusive uma tensão arterial normal (Baum et al., 2012).

Os TFAs naturais dos alimentos poderiam ter um efeito benéfico. Contudo o ácido palmitoleico-trans, esta correlacionado a um risco elevado da SCD (Mozaffarian, 2016).

Quanto aos TFAs artificiais, presente nos alimentos processados pela indústria alimentar, a FDA e a “*European Food Safety Authority*” (EFSA) alertam para a sua nocividade.

Em 2015, a FDA recomendou a cessação completa da adição de óleos vegetais parcialmente hidrogenados aos alimentos processados, mas mantém a autorização de sua utilização até Janeiro de 2020. (FDA, 2015). A EFSA, a pedido da comissão europeia, publicou as suas conclusões e estabeleceu normas em 2010 (EFSA, panel Dietetic Products, 2010). Considerando que os TFAs têm efeitos adversos e contribuem para as dislipidemias (fator de risco para as doenças cardíacas coronárias), mas também que a ingestão essencial de MUFAs e ou PUFAs é diretamente proporcional à ingestão de TFAs, a EFSA acabou por só preconizar uma diminuição de TFAs artificial nos produtos alimentares. Além disso, ainda não foi estabelecido com segurança o impacto dos TFAs nos restantes componentes das dislipidemias nomeadamente os triglicéridos e a diminuição do colesterol HDL (EFSA, 2018).

Adicionalmente, a OMS recomendou a redução em 4% da energia calórica proveniente destas fontes. A Dinamarca e a Alemanha introduziram proibições legais, este ultimo país recomendou, um limite diário de 1% de TFAs como fonte energética. Contudo, a generalidade dos países europeus, adotou estratégias diferentes nas limitações legais não havendo consenso ou regulamento europeu à presente data, embora seja possível que possa vir a haver (EFSA, 2018; Makarewicz-Wujec et al., 2018).

Quanto à Portugal, medidas legislativas recentes estão a ser implementadas (*Despacho 11418/2017*, 2017):

- Monitorizar o teor de TFAs nas seguintes categorias de alimentos: bolachas, produtos de pastelaria, batatas fritas, cereais de pequeno-almoço, cremes de chocolate para barrar e margarinas;
- Não ultrapassar um teor de 2 gramas de ácidos gordos trans por 100 gramas de gordura nos produtos de origem industrial vendidos para o fabrico de produtos alimentícios, bem como no produto final;

- Promover que o consumo de ácidos gordos trans artificiais se aproxime do zero em 2020.

A substituição de alguns tipos de ácidos gordos saturados, e especialmente dos ácidos gordos trans pelos PUFAs nos alimentos processados, poderá levar à uma redução do risco cardiovascular (cerca de 10%), preservando a quantidade de calorias fornecidas ao organismo (5 % de energia obtida a partir dos nutrientes) (Wang & Hu, 2017; Fattore & Massa, 2018).

Um estudo recente (Sacks et al, 2017) demonstrou resultados sensivelmente equivalentes, corroborando que uma substituição de SFAs, pelos PUFAs Ω -3 ou Ω -6 traduz-se numa redução aproximada de 30% da ocorrência de novos acidentes cardiovasculares, quase equivalente a uma redução conseguida com a terapia com estatinas no risco de mortalidade cardiovascular. É consensual limitar a ingestão de SFAs e que 10 % da energia / dia fornecida por estes seja substituída por PUFAs (Sacks et al., 2017, Makarewicz-Wujec et al., 2018).

Na Figura 9 é esquematizado o impacto sobre o risco cardiovascular da substituição calórica de SFAs por outros nutrientes.

Substituição calórica de SFAs por outros nutrientes e seu impacto no risco cardiovascular

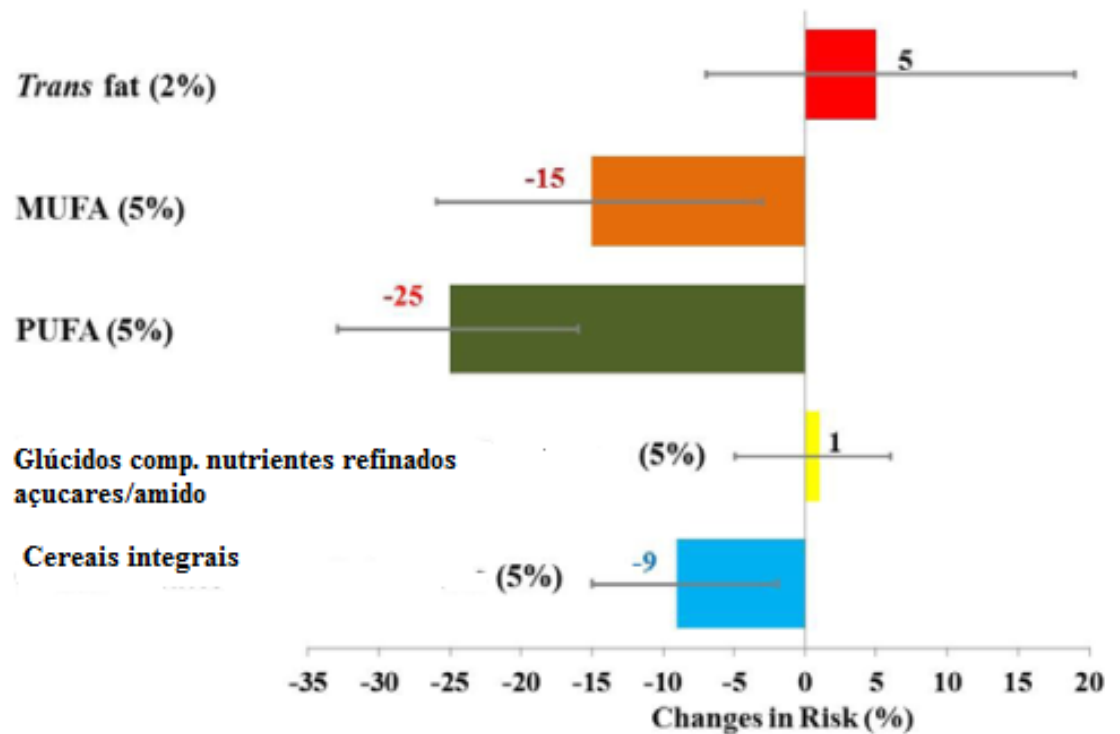


Figura 9: Esquemática do impacto da substituição calórica de SFAs por outros nutrientes adaptado de Sacks et al. (2017).

2.5. Efeitos das fibras no sistema cardiovascular:

Além dos ácidos gordos, a fibra recebeu uma atenção especial da comunidade científica. A fibra está presente na fruta, nos vegetais, nas leguminosas e nos cereais integrais e pode-se encontrar sobre a forma solúvel e insolúvel. Contudo, a fibra não é considerada, como um nutriente dado que não é hidrolisada e consequentemente não absorvida a nível do trato gastrointestinal. Todavia a forma solúvel é fermentada pelas bactérias intestinais do cólon, como as bífido-bactérias e outras, resultando na formação de ácidos gordos de curta cadeia (SCFA). Os SCFA são importantes no controlo do apetite (produzem saciedade) e promovem uma diminuição da síntese do colesterol, por parte do fígado, além de outras funções benéficas (Koh, De Vadder, Kovatcheva-Datchary, & Bäckhed, 2016; Soliman, 2019).

Presentemente, na faixa etária 19-50 anos, é recomendado a ingestão diária de 38 g no sexo masculino e de 25 g no sexo feminino. Nas outras faixas etárias, a dose diária deverá ser um pouco inferior. Este autor concluiu que as fibras, solúveis e insolúveis têm efeitos benéficos, na redução do risco cardiovascular e do desenvolvimento da aterosclerose (Soliman, 2019)

Uma meta-análise recente (Brum, Ramsey, McRorie, Bauer, & Kopecky, 2018) atestou que os géis formados a partir da fibra solúvel, duplicavam a eficácia das estatinas, fármacos reguladores da colesterolemia (ver paragrafo:V-1.3.) e que a ingestão das fibras pode ter benefícios para a patologia cardiovascular.

VI - Conclusão:

A hipertensão arterial regista uma elevada prevalência pouco alterada desde os anos 1960. A mudança dos hábitos alimentares sobre os quais se pode atuar poderá permitir uma redução de eventos primários de doença cardiovascular.

O projecto SCORE, ao avaliar o risco global cardiovascular, tendo em conta os níveis séricos de colesterol, a idade, a pressão arterial sistólica, e outros fatores de riscos recomendou uma modificação dos hábitos de vida, entre eles a alimentação ou a intervenção farmacoterapêutica consoantes o nível de risco atingido versus os níveis séricos do colesterol das LDL, em função de cada indivíduo.

Esta monografia demonstrou que os PUFA Ω -3 ou Ω -6, apesar dos seus inequívocos benefícios, não asseguram por si só a prevenção primária de eventos de natureza cardiovascular. Contudo os Ω -3 EPA e DHA em doses elevadas, provaram ser benéficos na redução dos triglicéridos. Contudo as suas aplicações como suplemento alimentar / terapêutica carecem de fontes fidedignas (estudos RCT) para determinar com segurança a dose máxima que o organismo possa suportar sem efeitos tóxicos.

A importância da dieta mediterrânea, é crescentemente reconhecida em diversos países e em Portugal, é cada vez mais valorizada para influenciar a redução no nº de óbitos devido a doença cardiovascular, embora ainda não se revele satisfatório.

Assim o objetivo de redução da incidência das doenças cardiovasculares, passa por melhor alertar, a população sobre o impacto dos hábitos alimentares, que pratica, face à elevada prevalência destas patologias.

O papel do farmacêutico é fundamental por ter contacto com a população quer na farmácia comunitária ou, em outras ocasiões. Ele poderá aconselhar o doente /utente não só relativamente às terapêuticas mas também sobre os benefícios de uma dieta equilibrada.

VII – Referências Bibliográficas:

- Alhassan, A., Young, J., Lean, M. E. J., & Lara, J. (2017). Consumption of fish and vascular risk factors: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Atherosclerosis*, 266, 87–94. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.09.028>
- Allaire, J., Vors, C., Tremblay, A. J., Marin, J., Charest, A., Tchernof, A., ... Lamarche, B. (2018). High-dose DHA has more profound effects on LDL-related features than high-dose EPA: The ComparED study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103(8), 2909–2917. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02745>
- Alonso, L., Fontecha, J., Lozada, L., Fraga, M. J., & Juárez, M. (1999). Fatty Acid Composition of Caprine Milk: Major, Branched-Chain, and Trans Fatty Acids. *Journal of Dairy Science*, 82(5), 878–884. [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(99\)75306-3](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(99)75306-3)
- Alves, M. de A., Souza, A. de M., Barufaldi, L. A., Tavares, B. M., Bloch, K. V., & Vasconcelos, F. de A. G. de. (2019). Padrões alimentares de adolescentes brasileiros por regiões geográficas: análise do Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA). *Cadernos de Saúde Pública*, 35(6), 1–14. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00153818>
- Assmann, G., de Backer, G., Bagnara, S., Betteridge, J., Crepaldi, G., Fernandez-Cruz, A., ... Williams, C. (1997). International consensus statement on olive oil and the Mediterranean diet: implications for health in Europe. The Olive Oil and the Mediterranean Diet Panel. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 6(5), 418–421. Obtido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9466113>
- Barrett, K. ., Barman, S. M., Brooks, H. L., & Yuan, J. . (2019). «cardiovascular Physiology» in Ganong's Review of Medical Physiology (26th Editi, pp. 507–606). McGraw Hill Education, LANGE.
- Baum, S. J., Kris-Etherton, P. M., Willett, W. C., Lichtenstein, A. H., Rudel, L. L., Maki, K. C., ... Block, R. C. (2012). Fatty acids in cardiovascular health and disease: A comprehensive update. *Journal of Clinical Lipidology*, 6(3), 216–234. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2012.04.077>
- Bays, H. E., McKenney, J., Maki, K. C., Doyle, R. T., Carter, R. N., & Stein, E. (2010). Effects of prescription omega-3-acid ethyl esters on non-high-density lipoprotein cholesterol when coadministered with escalating doses of atorvastatin. *Mayo Clinic*

- Proceedings*, 85(2), 122–128. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0397>
- Benjami, S., Prakasan, P., Sreedharan, S., Wright, A.-D., & Spener, F. (2015). Pros and cons of CLA consumption: An insight from clinical evidences. *Nutrition and Metabolism*, 12(1). Obtido de http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L604304000%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1186/1743-7075-12-4%5Cnhttp://sfx.hul.harvard.edu/sfx_local?sid=EMBASE&issn=17437075&id=doi:10.1186%2F1743-7075-12-4&atitle=Pros+and+cons+of+CLA+co
- Bier, D. M. (2016). Saturated Fats and Cardiovascular Disease: Interpretations Not as Simple as They Once Were. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 56(12), 1943–1946. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.998332>
- Bristow, M. R., Ginsburg, R., Minobe, W., Cubicciotti, R. S., Sageman, W. S., Lurie, K., & Stinson, E. B. (1982). The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at DUKE MEDICAL CENTER LIBRARY on November 25, 2012. For personal use only. No other uses without permission. From the NEJM Archive. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All rights re. *Medicine, The New England Journal of*, 307(4), 205–211.
- Brum, J., Ramsey, D., McRorie, J., Bauer, B., & Kopecky, S. L. (2018). Meta-Analysis of Usefulness of Psyllium Fiber as Adjuvant Antilipid Therapy to Enhance Cholesterol Lowering Efficacy of Statins. *American Journal of Cardiology*, 122(7), 1169–1174. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.06.040>
- Cao, Y., Lu, L., Liang, J., Liu, M., Li, X., Sun, R. R., ... Zhang, P. (2015). Omega-3 Fatty Acids and Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 72(1), 77–81. <https://doi.org/10.1007/s12013-014-0407-5>
- Capewell, S., Ford, E. S., Croft, J. B., Critchley, J. A., Greenlund, K. J., & Labarthe, D. R. (2010). Cardiovascular risk factor trends and potential for reducing coronary heart disease mortality in the United States of America. *Bulletin of the World Health Organization*, 88(2), 120–130. <https://doi.org/10.2471/BLT.08.057885>
- Caramona Margarida, Esteves, A. P. G. J., Macedo, T., Mendonça, J., Walter, O., Pinheiro, R. L. R. A., ... Teixeira, Antonio, A. (2010). *Prontário Terapêutico 9*. LISBOA: INFARMED.
- Castro, L. C. V., Franceschini, S. D. C. C., Priore, S. E., & Pelúzio, M. D. C. G. (2004). Nutrição e doenças cardiovasculares: Os marcadores de risco em adultos. *Revista de*

- Nutricao*, 17(3), 369–377.
- Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J., Drexel, H., ... Zamorano, J. L. (2016). 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Atherosclerosis*, 253(2), 281–344. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018>
- Clifton, P. M., & Keogh, J. B. (2017). A systematic review of the effect of dietary saturated and polyunsaturated fat on heart disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 27(12), 1060–1080. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.10.010>
- Coles, B., Bloodsworth, A., Clark, S. R., Lewis, M. J., Cross, A. R., Freeman, B. A., & O'Donnell, V. B. (2002). Nitrolinoleate Inhibits Superoxide Generation, Degranulation, and Integrin Expression by Human Neutrophils. *Circulation Research*, 91(5), 375–381. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000032114.68919.ef>
- Despacho 11418/2017, Série 2 Diário República 29595–29598 (2017). Obtido de <https://dre.pt/pesquisa/-/search/114424591/details/normal?l=1>
- Dilzer, A., & Park, Y. (2012). *Implication of Conjugated Linoleic Acid (CLA) in Human Health. Critical Reviews in Food Science and Nutrition* (Vol. 52). <https://doi.org/10.1080/10408398.2010.501409>
- Direção-Geral da Saúde. (2017). *Relatório do Programa Nacional Para As Doenças Cérebro-Cardiovasculares*.
- Direcção Geral de Saúde. (2013). Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial. *Norma da Direcção Geral de Saúde*, 026/2011, 1–14.
- Direcção Geral de Saúde. (2015). Norma DGS - Avaliação do Risco Cardiovascular SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), 1–16.
- Edem, D. O. (2002). Palm oil: Biochemical, physiological, nutritional, hematological, and toxicological aspects: A review. *Plant Foods for Human Nutrition*, 57(3–4), 319–341. <https://doi.org/10.1023/A:1021828132707>
- EFSA, panel Dietetic Products, N. and A. (2010). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA Journal*, 8(3), 1–107. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1461>
- EFSA, S. and technical assistance on trans fatty acids. (2018). Scientific and technical assistance on trans fatty acids. *EFSA Supporting Publications*, 15(6). <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2018.en-1433>

EUROPE, 64th REGIONAL COMMITTEE FOR. (36AD). European Food and Nutrition Action Plan 2015–2020. Obtido de www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/253727/64wd14e_FoodNutAP_140426.pdf

Fattore, E., & Massa, E. (2018). Dietary fats and cardiovascular health: a summary of the scientific evidence and current debate. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 69(8), 916–927. <https://doi.org/10.1080/09637486.2018.1455813>

FDA. (2015). Final Determination Regarding Partially Hydrogenated Oils (Removing Trans Fat). Obtido 12 de Julho de 2019, de <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/final-determination-regarding-partially-hydrogenated-oils-removing-trans-fat>

Feingold, K. R., & Grunfeld, C. (2018). Introduction to Lipids and Lipoproteins. *Endotext*, (1). Obtido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26247089>

Fialkow, J. (2016). Omega-3 fatty acid formulations in cardiovascular disease: Dietary supplements are not substitutes for prescription products. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 16(4), 229–239. <https://doi.org/10.1007/s40256-016-0170-7>

Grech, E. D. (2003). ABC of interventional cardiology: Pathophysiology and investigation of coronary artery disease. *British Medical Journal*, 326(7397), 1027–1030.

Hulshof, K., van Erp-Baart, MA Anttolainen, M., Becker, W., Church, S., Couet, C., Hermann-Kunz, E Kesteloot, H., ... Lanzmann-Petithory, D van Poppel, G. (1999). Intake of fatty acids in western Europe with emphasis on trans fatty acids: the TRANSFAIR Study. *European journal of clinical nutrition*, 53(2), 143–157.

Kleber, M. E., Delgado, G. E., Lorkowski, S., März, W., & Von Schacky, C. (2016). Trans-fatty acids and mortality in patients referred for coronary angiography: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *European Heart Journal*, 37(13), 1072–1078. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv446>

Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., & Bäckhed, F. (2016). From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*, 165(6), 1332–1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>

Kromhout, D., Giltay, E. J., & Geleijnse, J. M. (2010). n–3 Fatty Acids and Cardiovascular Events after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, 363(21), 2015–2026. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1003603>

Kwok, C. S., Gulati, M., Michos, E. D., Potts, J., Wu, P., Watson, L., ... Mamas, M. A.

- (2019). Dietary components and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a review of evidence from meta-analyses. *European Journal of Preventive Cardiology*. <https://doi.org/10.1177/2047487319843667>
- Lavie, C. J., Milani, R. V., Mehra, M. R., & Ventura, H. O. (2009). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Diseases. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(7), 585–594. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.084>
- Lenighan, Y. M., McNulty, B. A., & Roche, H. M. (2019). Dietary fat composition: Replacement of saturated fatty acids with PUFA as a public health strategy, with an emphasis on α -linolenic acid. *Proceedings of the Nutrition Society*, 78(2), 234–245. <https://doi.org/10.1017/S0029665118002793>
- Lima, G., Machado, V., Teixeira, C., & Manuela, F. M. (2013). Carga global de doença atribuível a factores de risco. Porto: Administração Regional da Saúde do Norte, I.P.
- Makarewicz-Wujec, M., Dworakowska, A., & Kozłowska-Wojciechowska, M. (2018). Replacement of saturated and trans-fatty acids in the diet v. CVD risk in the light of the most recent studies. *Victorian Literature and Culture*, 21(12), 2291–2300. <https://doi.org/10.1017/S1368980018000782>
- Maki, K. C., Eren, F., Cassens, M. E., Dicklin, M. R., & Davidson, M. H. (2018). ω -6 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiometabolic Health: Current Evidence, Controversies, and Research Gaps. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 9(6), 688–700. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy038>
- Marieb, E. N., & Hoehn, K. (2007). The Cardiovascular System: Blood Vessels. Em *Human Anatomy & Physiology* (7.^a ed.). Pearson education, Benjamin Cummings.
- Mba, O. I., Dumont, M. J., & Ngadi, M. (2015). Palm oil: Processing, characterization and utilization in the food industry - A review. *Food Bioscience*, 10, 26–41. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2015.01.003>
- Michas, G., Micha, R., & Zampelas, A. (2014). Dietary fats and cardiovascular disease: Putting together the pieces of a complicated puzzle. *Atherosclerosis*, 234(2), 320–328. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.013>
- Mosca, L., Ballantyne, C. M., Bays, H. E., Guyton, J. R., Philip, S., Doyle, R. T., & Juliano, R. A. (2017). Usefulness of Icosapent Ethyl (Eicosapentaenoic Acid Ethyl Ester) in Women to Lower Triglyceride Levels (Results from the MARINE and ANCHOR Trials). *American Journal of Cardiology*, 119(3), 397–403. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.10.027>
- Mozaffarian, D. (2016). Natural trans fat, dairy fat, partially hydrogenated oils, and

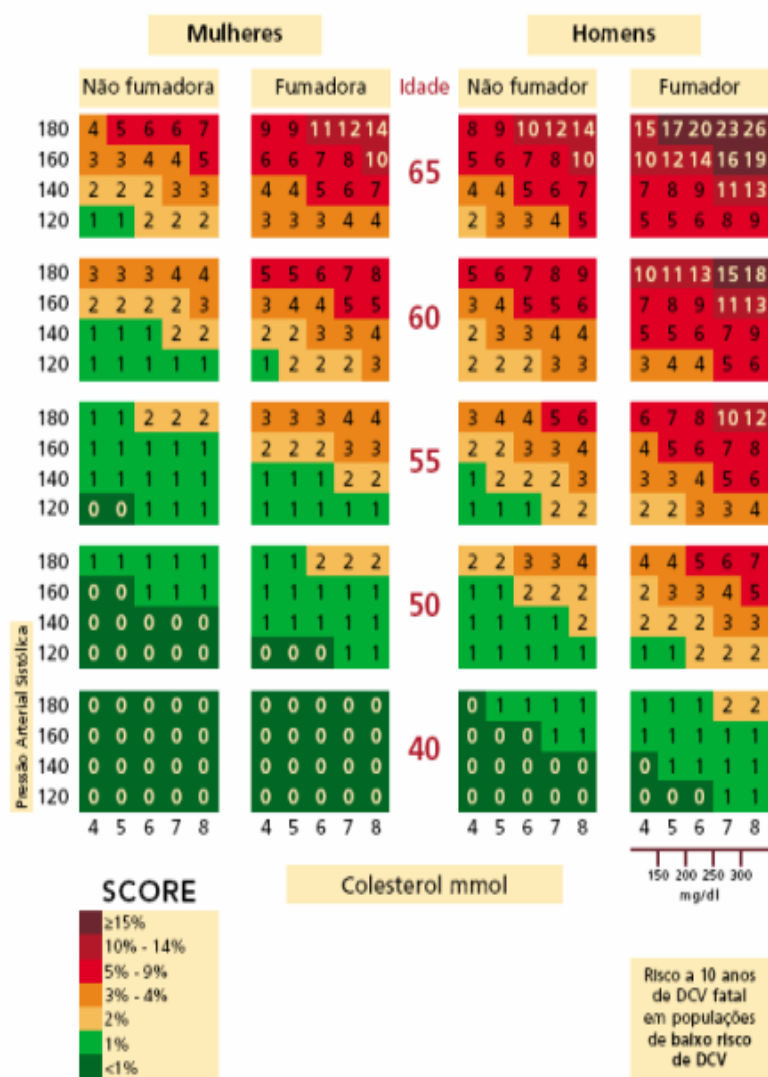
- cardiometabolic health: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *European Heart Journal*, 37(13), 1079–1081. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv595>
- Musa-Veloso, K., Binns, M. A., Kocenas, A., Chung, C., Rice, H., Oppedal-Olsen, H., ... Lemke, S. (2011). Impact of low v. moderate intakes of long-chain n -3 fatty acids on risk of coronary heart disease . *British Journal of Nutrition*, 106(8), 1129–1141. <https://doi.org/10.1017/s0007114511001644>
- Nestel, P., Clifton, P., Colquhoun, D., Noakes, M., Mori, T. A., Sullivan, D., & Thomas, B. (2015). Indications for Omega-3 Long Chain Polyunsaturated Fatty Acid in the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease. *Heart Lung and Circulation*, 24(8), 769–779. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2015.03.020>
- Ooi, E. M. M., Watts, G. F., Ng, T. W. K., & Barrett, P. H. R. (2015). Effect of dietary fatty acids on human lipoprotein metabolism: A comprehensive update. *Nutrients*, 7(6), 4416–4425. <https://doi.org/10.3390/nu7064416>
- Otto, M. C. D. O., Mozaffarian, D., Kromhout, D., Bertoni, A. G., Sibley, C. T., Jr, D. R. J., & Nettleton, J. A. (2012). Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, 07(4), 397–404. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.037770>.INTRODUCTION
- Park, Y., Albright, K. J., Storkson, J. M., Liu, W., & Pariza, M. W. (2007). Conjugated linoleic acid (CLA) prevents body fat accumulation and weight gain in an animal model. *Journal of Food Science*, 72(8). <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2007.00477.x>
- Patrono, C., & Baigent, C. (2019). Role of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0225-y>
- Piché, M. E., Poirier, P., Lemieux, I., & Després, J. P. (2018). Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 61(2), 103–113. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.06.004>
- Piper, B., & Piper, B. (2013). A healthy diet. *Diet and Nutrition*, (May), 177–196. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7244-6_9
- Pordata. (2017). Óbitos por algumas causas de morte%. Obtido 18 de Setembro de 2019, de [https://www.pordata.pt/Portugal/Óbitos+por+algumas+causas+de+morte+\(percentagem\)-758](https://www.pordata.pt/Portugal/Óbitos+por+algumas+causas+de+morte+(percentagem)-758)

- Praagman, J., De Jonge, E. A. L., Kieft-De Jong, J. C., Beulens, J. W. J., Sluijs, I., Schoufour, J. D., ... Franco, O. H. (2016). Dietary saturated fatty acids and coronary heart disease risk in a Dutch middle-Aged and elderly population. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 36(9), 2011–2018. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307578>
- Rahmany, S., & Jialal, I. (2019). *Biochemistry, Chylomicron*. StatPearls Publishing LLC.
- Risérus, U., Basu, S., Jovinge, S., Fredrikson, G. N., Ärnlov, J., & Vessby, B. (2002). Supplementation with conjugated linoleic acid causes isomer-dependent oxidative stress and elevated C-reactive protein: A potential link to fatty acid-induced insulin resistance. *Circulation*, 106(15), 1925–1929. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000033589.15413.48>
- Rocha, E., & Nogueira, P. (2015). As doenças cardiovasculares em Portugal e na região Mediterrânica: uma perspetiva epidemiológica. *Factores De Risco*, (Nº 36 Abr-Jun), 35–44.
- Roth, E. M., & Harris, W. S. (2010). Fish oil for primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Current Atherosclerosis Reports*, 12(1), 66–72. <https://doi.org/10.1007/s11883-009-0079-6>
- Rudolf, S., May, A., Price, D., & Pollock, A. (2001). Effects of world trade on public health WHO report 2000 For personal use . Only reproduce with permission from The Lancet Publishing Group ., 358, 2001.
- Sacks, F. M., Lichtenstein, A. H., Wu, J. H. Y., Appel, L. J., Creager, M. A., Kris-Etherton, P. M., ... Van Horn, L. V. (2017). Dietary fats and cardiovascular disease: A presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*, 136(3), e1–e23. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000510>
- Scanlon, V. C., & Sanders, T. (2007). The heart. Em *Essentials of Anatomy e Physiology* (5.^a ed., pp. 272–289). F.A. Davis Company.
- Schoen, F. J., & Mitchell, R. N. (2016). O Coração. Em *Robbins & cotran Patologia-Bases patológicas das doenças*. (9.^a ed., pp. 541–597). São Paulo: Elsevier.
- Shimamoto, K. (2014). The Japanese society of hypertension guidelines for the management of hypertension 2014 (JSH2014). *Journal of the Japan Diabetes Society*, 57(7), 498–500. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0284-9>
- Silva, D., & Almeida, M.-H. (2013). Response – Letter to the Editor regarding prevalence of hypertension in Portuguese adolescents. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 32(9), 743. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2012.12.022>

- SNS. (2018). Comissão Europeia elogia Portugal. Obtido 24 de Agosto de 2019, de <https://www.sns.gov.pt/noticias/2018/05/03/comissao-europeia-elogia-portugal-2/>
- Soliman, G. A. (2019). Dietary Fiber, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease. *Nutrients*, 11(5), 1155. <https://doi.org/10.3390/nu11051155>
- Spence, J. D. (2019). Nutrition and risk of stroke. *Nutrients*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/nu11030647>
- U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. (2015). 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition. December 2015. Available at <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/> Accessed February 24/2017, 1–46. <https://doi.org/10.1097/NT.0b013e31826c50af>
- Wang, D. D. (2018). Dietary n-6 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease: Epidemiologic evidence. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 135, 5–9. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2018.05.003>
- Wang, D. D., & Hu, F. B. (2017). Dietary Fat and Risk of Cardiovascular Disease: Recent Controversies and Advances. *Annual Review of Nutrition*, 37(1), 423–446. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064614>
- Watt, G., Souza, M. De, & Croft, S. R. (2000). Oiling of health messages in marketing of food For personal use only .the Lancet . *The Lancet*, 356, 2000–2000.
- WHO. (1999). *Obesity: preventing and managing the global epidemic* (Vol. WHO techni). Geneva.
- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., ... Brady, A. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39(33), 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Yamagishi, K., Nettleton, J. A., & Folsom, A. R. (2008). Plasma fatty acid composition and incident heart failure in middle-aged adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Heart Journal*, 156(5), 965–974. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.06.017>

VIII - Anexos:

Anexo 1: Rico cardiovascular para adultos com idade ≥ 40 anos e ≤ 65 anos no sexo feminino e masculino



(Direcção Geral de Saúde, 2015)